

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН  
Козаченко Андрея Владимировича на диссертацию Салиховой Тамары  
Руслановны на тему «Патогенетические аспекты эндометриальных полипов  
у женщин в постменопаузе», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Проблема доброкачественной патологии эндометрия в постменопаузе является предметом научной дискуссии в медицинской литературе. Наиболее частые изменения в эндометрии постменопаузального периода представлены атрофией и эндометриальными полипами (ЭП). В период постменопаузы на долю ЭП приходится от 39.2 до 64.8% всех видов внутриматочной патологии. По данным литературы, частота встречаемости ЭП увеличивается с возрастанием длительности постменопаузального периода.

ЭП являются наиболее частой причиной маточных кровотечений в постменопаузе; частота рецидивов в полипах эндометрия остается высокой, достигая 26%; малигнизация в ЭП происходит в 14–23% случаев, а в постменопаузе составляет не менее 10%.

Результаты многочисленных исследований рассматривают эту патологию как неоднородную в этиопатогенетическом и патоморфологическом отношении.

В большинстве случаев ЭП в постменопаузе развиваются на фоне атрофии слизистой оболочки матки со значительным обеднением кровотока и сопровождаются тканевой гипоксией. В свою очередь, тканевая гипоксия изменяет функционально-метаболический статус эндометрия и, по мнению ряда авторов, является оптимальным условием для рецидивирования гиперпластических процессов и опухолевой трансформации эндометрия.

В последнее время большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение гипоксии как фактора, являющегося триггером опухолевого роста, а также как одного из базовых механизмов канцерогенеза.

Известно, что особенности развития, роста и метастазирования злокачественных опухолей определяются ростовыми и транскрипционными факторами, среди которых одним из ключевых является активируемый гипоксией транскрипционный фактор (HIF-1), HIF-индуцируемые инсулиноподобные факторы роста (IGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Гипоксия является главным фактором в индукции ангиогенеза. Адаптация к низкой концентрации кислорода в клетках и тканях приводит к транскрипционной индукции ряда генов, которые участвуют в ангиогенезе, метаболизме железа, глюкозы и вызывает пролиферацию/выживание клеток и всего организма. Цитокины, факторы роста, экологические стимулы, а так же сигнальные молекулы участвуют в контроле HIF-1 при негипоксическом состоянии.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных  
положений, выводов и рекомендаций, сформулированных  
в диссертации**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Салиховой Т.Р., обусловлена адекватным дизайном исследования, достаточными клиническими выборками с применением критериев включения и исключения. Использование современных информативных методов исследования, включая цитологическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследование соскоба слизистой тела матки, бактериоскопическое исследование, ПЦР и микробиологическое исследование отделяемого со слизистых цервикального канала и полости матки, иммунологическое исследование в полости матки концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G, секреторного IgA и свободного секреторного компонента, а так же диагностическая гистероскопия, позволило автору выявить роль хронического эндометрита и гипоксии в развитии ЭП в постменопаузе и оптимизировать тактику ведения этих пациенток с целью профилактики рецидивов ЭП.



Достоверность научных выводов и положений, выносимых на защиту, основана на достаточном по количеству клиническом материале и современных методах исследования. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-7». Для анализа непрерывных переменных применялась описательная статистика с расчетом средних значений и стандартной ошибки среднего. Для определения достоверности различий между показателями в изучаемых выборках использовали критерий  $\chi^2$ -Пирсона. Для выявления различий между групповыми показателями (M и SD) проводилось сравнение с помощью теста различий (difference test) на основе t-test. Расчеты относительного риска (RR), отношения шансов (OR), чувствительность (Se) и специфичность (Sp), оценивали при учете 95% ДИ.

Выбор статистических инструментов и представление результатов анализа полученных данных, проведенного автором диссертации, базируется на строгих требованиях к статистике в биомедицинских исследованиях. Все полученные результаты исследования диссертанта научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации являются логичным, четко аргументированным и обоснованным производным материала диссертационной работы.

### **Научная новизна исследования**

На основании данных диссертационной работы представлены новые клинические, бактериологические, морфологические, иммунологические и гистохимические факторы, влияющие на риск возникновения ЭП и подтверждающие полиэтиологический механизм их развития в постменопаузе.

Автором выявлено, что высокая частота выявления инфекции и нарушения локального иммунитета слизистой тела матки у пациенток с ЭП в постменопаузе играет важную роль в генезе ЭП. В диссертации убедительно показано, что длительное воздействие такого патологического фактора как

хроническое воспаление вызывает выраженный клеточный и клеточно-матриксный дисбаланс, приводящий к склерозированию и активации локальной (внутриматочной) тканевой гипоксии.

Диссертантом было установлено, что поэтапная патогенетическая терапия снижает частоту рецидивов ЭП у женщин в постменопаузе, а так же автором был разработан алгоритм ведения этих пациенток с целью профилактики рецидивов ЭП в постменопаузе.

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Салиховой Г.Р. следует оценить как значимый вклад в науку и практику для решения актуальной проблемы в гинекологии. Так, полученные результаты морфологического и бактериологического исследования позволили выявить новый аспект патогенеза ЭП у пациенток в постменопаузе – хронический воспалительный процесс в эндометрии. Изучение экспрессии специфического белка HIF-1 $\alpha$  выявило активацию локальной тканевой гипоксии в ЭП в постменопаузе.

Анализ полученных данных позволил обосновать применение и рекомендовать включение в схему терапии ЭП после их хирургического удаления и морфологической верификации диагноза лекарственные средства таргетной терапии и антигипоксанты. Разработанная комплексная терапия позволила снизить частоту рецидивирования ЭП в постменопаузе и явилась эффективным методом предупреждения злокачественной трансформации у этой группы пациенток.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов,



практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, и 15 рисунками.

Основная цель работы – оптимизация тактики ведения пациенток с ЭП в постменопаузе, с учетом роли HIF-1 $\alpha$  и гипоксии эндометрия, представленная в разделе «Введение», логично дополняется шестью задачами, соответствующими цели исследования.

Обзор литературы (глава 1) знакомит с современными аспектами этиологии и патогенеза эндометриальных полипов в постменопаузе. Автором проведен анализ данных литературы по вопросам, касающимся роли гипоксии и гипоксией индуцированного фактора (HIF) в активации процессов клеточной пролиферации. Критический анализ 147 источников как отечественной, так и зарубежной литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования.

Глава 2 посвящена принципам формирования выборки больных, материалам и методам исследования. Диссертант последовательно приводит критерии включения и критерии исключения, позволившие сформировать выборки пациенток с ЭП. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения диссертационной работы: первый этап – поперечное исследование, изучение результатов общеклинических, лабораторных, инструментальных методов исследования; второй этап – проспективное исследование эффективности предложенного диссертантом метода профилактики рецидивов ЭП у пациенток в постменопаузальном возрасте, которые выразили согласие на проведение лечения.

Объектами исследования стали 120 пациенток в постменопаузе, из них 90 пациенток с эндометриальными, в том числе и рецидивными полипами без малигнизации оставили I – основную группу, а 30 женщин без ЭП – II контрольную группу.

Статистический анализ включал в себя комплекс прикладных методик, в том числе параметрические и непараметрические методы сравнения данных

независимых выборок. Для выполнения расчетов применялись классические компьютерные программы биостатистики.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» содержатся разделы, освещающие основные результаты исследования. Так в разделе 3.1 автор, проводя клиническую характеристику наблюдений основной и контрольной групп, выделяет факторы риска возникновения полипов эндометрия в постменопаузе.

Разделы 3.2–3.4 посвящены детальному анализу данных ультразвукового исследования, гистероскопии, гистологического и иммуногистохимического исследования соскобов с определением в них экспрессии белка HIF-1 $\alpha$ , результатов бактериологического исследования отделяемого цервикального канала и полости матки, изучению показателей гуморального иммунитета на локальном уровне (в полости матки) у пациенток обследованных групп. В разделе 3.5. приведены результаты предложенного диссертантом метода лечения патологии эндометрия. Заключительный раздел этой главы содержит доказательную базу эффективности терапии, направленной на снижение частоты рецидивов ЭП, на основании анализа результатов проведенного через 12 месяцев после операции ультразвукового исследования, гистероскопии с выскабливанием и последующим гистологическим исследованием удаленных тканей больных с внутриматочной патологией. Автором приведены критерии эффективности проведенной терапии: отсутствие кровотечений, щелевидное М-Эхо при ультразвуковом исследовании, наличие внутриматочных синехий при «офисной» гистероскопии, отсутствие ткани эндометрия при морфологическом исследовании.

Раздел диссертации «Заключение» акцентирует внимание на наиболее важных положениях, сформулированных на основе полученных диссертантом результатов, а также позволяет соотнести заключения автора с результатами исследований, имеющимися в современной научной литературе. Представленный материал в этом разделе обобщает и связывает



полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 6 выводов, которые логично заканчивают анализ исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации, вытекающие из представленного материала, хорошо обоснованы, сформулированы конкретно и лаконично, а также, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике гинекологов.

Цитируемая литература в диссертации включает 147 источников (75 публикаций отечественных авторов и 72 зарубежных источника).

Автореферат в полной мере отражает содержание глав и разделов диссертации, а также содержит основные положения работы и выводы.

Существенных замечаний по содержанию, представлению материала и оформлению текста диссертационной работы нет.

Материал диссертационного исследования в достаточной мере представлен автором в 3 печатных работах, из которых 2 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а 1 статья – в журнале, рецензируемом SCOPUS.

Положения в работе, выносимые диссертантом для публичной защиты, прошли успешную апробацию и были доложены на научных конференциях и съездах, касающихся профильных тем, освещенных в диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Салиховой Тамары Руслановны на тему «Патогенетические аспекты эндометриальных полипов у женщин в постменопаузе» является завершённой научно-квалификационной работой, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации, в которой на современном исследовательском уровне содержится новое решение актуальной задачи гинекологии – лечение пациенток с ЭП в

постменопаузе с учетом роли HIF-1 $\alpha$  и гипоксии эндометрия, а так же своевременного начала профилактики рецидивов, что имеет существенное значение для практического здравоохранения и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отделения  
гинекологии отдела оперативной  
гинекологии и общей хирургии Федерального