

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационной работы Шрамко Светланы Владимировны обусловлена распространностью и появлением тенденции к «комоложению» пролиферативных заболеваний матки. Патогенетические механизмы миомы матки и аденомиоза принципиально различаются, но заболевания чаще сочетаются, нежели наблюдаются в изолированных вариантах, что затрудняет выбор эффективной программы лечения. В связи с этим, авторская идея изучения миомы матки с различными морфологическими типами узлов и аденомиоза в изолированных и сочетанных формах, а также злокачественной лейомиосаркомы, в рамках одного клинического исследования, представляется логичной и перспективной. Уточнение патогенетических механизмов и выявление клинических предикторов различных вариантов пролиферативных заболеваний матки, позволяют персонифицировать лечебную тактику, что имеет важное практическое и социальное значение.

Научная новизна состоит в установлении клинических предикторов развития различных вариантов пролиферативных заболеваний матки: простой изолированной миомы (бесплодие, отсутствие родов), аденомиоза, ассоциированного с миомой матки (варикозная болезнь нижних конечностей, аппендэктомия), клеточного морфологического типа миоматозного узла (заболевания щитовидной железы со снижением ее функции), лейомиосаркомы матки (сахарный диабет и ожирение).

Сравнительное изучение сывороточных белков острой фазы и провос-

палительных цитокинов выявило наличие типичного системного воспалительного ответа на повреждение органа с нарастанием степени выраженности изменений от изолированных заболеваний к сочетанным, с достижением максимума при лейомиосаркоме.

Значимость для науки и практики полученных результатов

На основании выявленных клинико-анамнестических предикторов развития различных вариантов пролиферативных заболеваний матки разработаны шкалы балльных оценок риска развития аденомиоза у больных с миомой матки, клеточной миомы и лейомиосаркомы, что позволяет персонифицировать лечебно-тактические подходы на самых ранних этапах развития заболеваний. Преобладание экспрессии генов прогестероновых либо эстрогеновых рецепторов в узловых образованиях миомы матки и аденомиоза в сочетанных или изолированных вариантах подтверждают обоснованность медикаментозной терапии (нестероидных противовоспалительных средств, блокаторов и модуляторов прогестероновых рецепторов, антиэстрогенов и прогестагенов). Установлена роль угнетения экспрессии гена опухолевого супрессора *PTEN* в развитии злокачественной трансформации миометрия и предложено использование данного показателя в качестве маркера лейомиосаркомы.

Язык и стиль автореферата.

Автореферат написан в традиционном стиле, последовательно раскрывающий суть проблемы и пути ее решения.

Результаты работы опубликованы в 18 научных трудах, в том числе 15 – в журналах и изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ.

Получены 3 патента на изобретения.

Диссертационная работа в целом является логичным, законченным, самостоятельным исследованием, имевшим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Ра-

бота соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а Светлана Владимировна Шрамко заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема пролиферативных заболеваний матки обусловлена широкой распространенностью миомы матки и аденомиоза, а также чрезвычайной сложностью лечения данной категории больных. Известно, что в подавляющем большинстве заболевания протекают асимптомно, но у каждой третьей пациентки миома матки имеет прогрессирующее течение, в том числе на фоне проводимой терапии, что заканчивается гистерэктомией. Появление аппаратно-регрессионных способов лечения позволяют избежать гистерэктомии, но выбор метода сопряжен с трудностями определения морфологического типа узла и исключения лейомиосаркомы в условиях отсутствия возможности гистологической верификации. Выбор противорецидивной терапии также неоднозначен и требует учета многих условий и особенностей каждой конкретной пациентки. Таким образом, разработка новых инновационных подходов выбора лечебной тактики особенно актуальна в ситуации обозначившейся тенденции «комоложения» заболеваний и изменения репродуктивного сценария современной женщины.

Научная новизна заключается в проведении сравнительного анализа клинико-анамnestических данных, особенностей преморбидного фона, иммунологических, молекулярно-генетических, имmunогистохимических аспектов различных вариантов пролиферативных заболеваний матки. Это позволило определить особенности патогенетических механизмов развития миомы, аденомиоза в сочетанных и изолированных вариантах. На этом основ-

вании созданы шкалы бальной оценки риска клинической верификации аденомиоза, морфологического типа узла и лейомиосаркомы, что позволяет врачу, наряду с параклиническими методами диагностики обоснованно выбрать эффективные лечебно-тактические мероприятия, склоняться в пользу регрессионных методов лечения и определять направленность медикаментозной терапии.

Полученные результаты позволяют разграничить факторы риска развития миомы матки, аденомиоза, сочетанных вариантов заболеваний и лейомиосаркомы, что дает возможность клиницисту прогнозировать течение пролиферативного процесса в матки у каждой конкретной пациентки. В практической работе врача, полученная информация непременно реализуется эффективным выбором лечебной программы.

Автореферат изложен в логической последовательности и традиционном формате, сообразно поставленной цели и задачам.

Исследование проведено на высоком методологическом уровне с использованием современных иммунологических, гистохимических и молекулярно-генетических способов. Количество наблюдений оптимально и вполне достаточно для полученных выводов. Для обработки материала использовались современные методы статистической обработки с построением моделей заболеваний.

По результатам диссертации опубликованы 18 научных труда, в том числе 15 – в журналах и изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ.

Получены 3 патента на изобретения.

Диссертационная работа Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики» в целом является логичным, законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и реко-

мендации достаточно обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а Шрамко Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
факультета усовершенствования врачей
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационной работы Шрамко Светланы Владимировны определяется распространенность миомы матки и аденомиоза, а также сложностью лечения такой категории больных при наличии у них клинической симптоматики. Более чем в половине случаев заболевания не причиняет беспокойства женщине, но каждая третья больная нуждается в активном участии врача. Аденомиоз и миома матки относятся к многофакторным заболеваниям, поэтому выбор лечебной тактики всегда сложен и определяется многими условиями: возрастом, репродуктивными планами, симптоматикой, состоянием соматического статуса, особенностями расположения, размерами, численностью и морфогенезом узлов, наличием сопутствующих гинекологических заболеваний. Тем не менее, добиться стабилизации процесса удается не всегда, что заканчивается гистерэктомией. Важным является определение стратегии и лечебной тактики на самых ранних этапах заболевания, когда еще можно управлять процессом, поэтому прогнозирование клинического течения заболеваний является приоритетным направлением современной медицины. В настоящее время использование аппаратно-рекрессионных методов позволяет снизить количество органоудерживающих операций, но их широкое применение ограничивает отсутствие возможности проведения гистологического исследования – исключения аденомиоза, снижающего эффективность лечения и лейомиосаркомы матки. Известно, что верификация лейомиосаркомы матки и крупной клеточной миомы с активным кровотоком – чрезвычайно сложная задача. В связи с этим продолжается поиск инновационных способов выбора персонализированной и эффективной программы лечения больных с пролиферативными заболеваниями матки. Подход, выбранный Шрамко С.В., является многогранным и междисциплинарным, что важно в связи с полигенностью миомы матки и аденомиоза. Многофакторный анализ данных анамнеза, особенно-

стей преморбидного фона, иммуногистохимических, иммунологических, молекулярно-генетических характеристик позволил расширить представления о патогенетических механизмах миомы матки и аденомиоза, а также дал возможность, наряду с параклиническими методами эффективно использовать главный инструмент врача – клинический метод.

Достоверность полученных данных обусловлена оптимальным количеством и достаточным объемом выполненного исследования. Работа проведена с использованием современных статистических программ математического анализа, что позволило сделать логичными выводы, заключение и практические рекомендации.

Научная новизна проведенной работы защищена тремя российскими патентами, что подтверждает эксклюзивность предложенных решений. Идея рассматривать пролиферативные заболевания матки в качестве вариантов ответа матки на повреждение логична и подтверждается полученными результатами многофакторного сравнительного анализа. Ведущими патогенетическими механизмами развития миомы, ассоциированной с аденомиозом, определены воспаление и механическая травма у женщин с изначальной иммуносупрессией и соединительнотканной недостаточностью. Высокая частота воспалительных изменений в тканях и выраженная воспалительная реакция острофазных реагентов в сыворотке крови при равнозначной экспрессии генов прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в тканях сочетанных форм заболеваний подтверждают концепцию автора и свидетельствуют о необходимости применения противовоспалительных средств в лечении такой категории больных. Ежемесячную менструальную ишемию и гипоксию у женщин с бесплодием и отсутствием родов в анамнезе автор предлагает рассматривать в качестве повреждающего механизма при изолированной миоме. Преобладание экспрессии генов прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми подтверждает обоснованность лечения блокаторами прогестероновых рецепторов в данном случае. При изолированном аденомиозе основными повреждающими механизмами представляются механическая травма и гиперэстрогенез, а доминирование экспрессии генов эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми в тканях свидетельствует о местной гиперэстрогенезии и необходимости применения антиэстрогенных препаратов. Гормонально независимая природа лейомиосаркомы матки

давно и хорошо известна и, подтверждена установленной в исследовании крайне низкой экспрессией генов рецепторов стероидных половых гормонов, а повреждающими механизмами выступают оксидативный стресс и гипергликемия.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Оценка риска развития аденомиоза, клеточной миомы и лейомиосаркомы с использованием балльных шкал клинического риска позволяет прогнозировать течение заболеваний и эффективно управлять лечебным процессом.

Результаты работы доложены на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах, опубликовано 18 научных работ, в том числе 15 – в журналах и изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ. Получены 3 патента на изобретения.

Диссертационная работа является законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 и от 28.08.2017 г. № 1024), а Шрамко Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом дополнительного профессионального образования
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»

О Т З Ы В
на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему
«Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики»,
представленной на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность изучения темы диссертационной работы Шрамко Светланы Владимировны не вызывает сомнений, потому как посвящена изучению патогенетических механизмов пролиферативных заболеваний матки и разработке эффективных подходов выбора лечебной тактики. Миома матки и аденомиоз имеют широкую распространенность среди женщин репродуктивного и, перименопаузального возраста. В большинстве случаев (80-50%) клинические проявления заболеваний отсутствуют, но при наличии таковых часто рецидивируют на фоне стабилизирующей терапии и после оперативного лечения. Сочетанные формы заболеваний отличаются прогрессирующим течением и толерантностью к медикаментозному воздействию, в 75% случаев лечебные мероприятия оказываются неуспешным и заканчиваются гистерэктомией. Сложность в лечении сочетанных форм заболеваний объясняется их многофакторностью и различием патогенетических механизмов миомы матки и аденомиоза. Установлено, что миома матки обусловлена нарушением в рецепции и синтезе прогестерона, аденомиоз является эстрогенассоциированным заболеванием. Сравнительное изучение иммунологических, гистохимических, молекулярно-генетических аспектов, клинико-анамнестических данных и особенностей пре-морбидного фона у больных с различными вариантами пролиферативных заболеваний матки позволили автору выявить закономерности, важность которых существенна и чрезвычайно полезна для практической деятельности врача. Принципиально важным явилось разграничение факторов риска по их значимо-

сти для каждого из вариантов пролиферативного процесса. На основании этого факторы риска ранжированы и созданы шкалы балльной оценки риска. Детально собранный анамнез у больных с пролиферативными заболеваниями матки позволяет врачу с одной стороны, профилактировать заболевания, с другой – прогнозировать характер пролиферативного процесса и эффективно определять лечебно-тактические мероприятия.

Научная новизна диссертационной работы

При сочетании миомы матки и аденомиоза, молекулярно-генетическое исследование патологических участков установило равнозначную экспрессию генов прогестероновых и эстрогеновых рецепторов при наличии значимых воспалительных изменений в тканях матки и сыворотке крови. Это позволило автору рассматривать воспаление в патогенезе миомы матки ассоциированной с аденомиозом в качестве ведущего механизма, что требует введение в лечебные схемы противовоспалительных средств и объясняет низкую эффективность гормонального и антигормонального лечения. Преобладание экспрессии генов прогестероновых рецепторов при изолированной миоме и эстрогеновых – при изолированном аденомиозе подтвердило обоснованность использования блокаторов прогестероновых рецепторов в первом случае и прогестагенов паряду с антиэстрогенными препаратами – во втором.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Уточнение патогенетических механизмов различных вариантов пролиферативных заболеваний матки, позволяет врачу обоснованно выбирать направленную медикаментозную терапию. В отсутствии возможности гистологической верификации использование клинических предикторов заболеваний с расчетом балльной оценки риска развития аденомиоза, клеточных и простых узлов, а также лейомиосаркомы позволяет персонифицировать лечебную тактику – выбирать патогенетически обоснованные регрессионные методы лечения при изолированной миоме и, напротив, исключать таковые при аденомиозе и лейомиосаркоме.

Результаты работы опубликованы в 18 научных трудах, в том числе 15 – в

журналах и изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ. Получены 3 патента на изобретения.

Автореферат изложен предельно ясно, в стандартной форме, замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа в целом является логичным, законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а Шрамко Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого"



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002
E-mail: rector@omsk-osmu.ru
ОКПО 01963321ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301100

04 ОКТ 2019 № 11878

На № _____ от _____

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны на тему
«Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярино-генетические критерии персонализации лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационной работы Шрамко Светланы Владимировны обусловлена широкой распространенность миомы матки и аденомиоза, снижающих fertильность и качество жизни женщин. Миома матки более чем в половине случаев протекает бессимптомно, но каждая третья пациентка страдает кровотечениями и тазовыми болями, что заставляет ее обратиться к врачу. Без лечения, заболевание, как правило, прогрессирует, поэтому пассивное наблюдение на современном этапе недопустимо. Еще один вопрос остается открытым – что является причиной безудержного роста миоматозных узлов и прогрессирования аденомиоза в одних случаях и, напротив, какие факторы способствуют асимптомному течению при случайном выявлении заболеваний на УЗИ или патологоанатомическом исследовании. Выбор тактики ведения больных с пролиферативными заболеваниями матки всегда сложен, определяется возрастом пациентки, её репродуктивными планами,

симптоматикой, состоянием соматического здоровья, особенностями морфогенеза опухоли и наличием сопутствующей патологии гениталий. При этом, даже строго индивидуальный подход к выбору тактики лечения не всегда позволяет добиться стабилизации процесса, что заканчивается гистерэктомией. В настоящее время приоритетным направлением является определение стратегии и лечебной тактики на самых ранних этапах заболевания, когда еще можно повлиять и эффективно управлять лечебным процессом. В связи с этим продолжается поиск способов прогнозирования течения пролиферативного процесса в матке с целью минимизации неблагоприятных исходов лечения. Инструментальные методы диагностики (УЗИ, МРТ) определяют фактическое состояние органов на момент исследования, но в прогнозе течения заболевания основными ресурсами остаются клинический метод и врачебный опыт. Междисциплинарный методологический подход при выполнении докторской работы Шрамко С.В. оказался чрезвычайно полезным по причине многофакторности и полигенности миомы матки и аденомиоза. Тщательный анализ анамнестических данных, особенностей преморбидного фона, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик дали возможность усовершенствовать клинический метод – главный, а в некоторых случаях единственный инструмент врача.

Достоверность полученных данных определяет достаточное количество и объем выполненного исследования. Современный математический анализ полученных результатов позволил подтвердить аспекты, ранее доказанные другими авторами и логично их объединить с установленными вновь. На основе полученных результатов защищены три российских патента, а практическое применение предложенных подходов в работе врача доказывает их значимость.

Научная новизна заключается в уточнении ведущих патогенетических механизмов каждого из варианта: в развитии миомы, ассоциированной с аденомиозом – воспаления и механической травмы у женщин с генетически обусловленной соединительнотканной недостаточностью и изначальной имму-

носупрессией. Равная экспрессия генов прогестероновых и эстрогеновых рецепторов при сочетанных формах заболеваний, наряду с высокой частотой воспалительных изменений в тканях и выраженной воспалительной реакцией острофазных реагентов подтверждает данную концепцию автора, что делает обоснованным включение в лечебные схемы противовоспалительных средств. При изолированной миоме матки ведущим повреждающим механизмом миометрия выступает ежемесячная менструальная ишемия и гипоксия у женщин малорожающих и страдающих бесплодием. В свою очередь, преобладание экспрессии генов прогестероновых рецепторов над эстрогеновыми делает обоснованным использование блокаторов прогестероновых рецепторов в данном случае. На роль основного повреждающего механизма при изолированном аденомиозе автором выдвигается механическая травма и гиперэстрогения, условия для которой поддерживается особенностями соматического статуса. Преобладание экспрессии генов эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми в тканях подтверждает наличие местной гиперэстрогении и обосновывает применение антиэстрогенных препаратов. При лейомиосаркome матки установлена крайне низкая экспрессия генов рецепторов стероидных половых гормонов, что подтверждает ее гормононезависимую природу, установленную ранее другими авторами, а на роль основных повреждающих механизмов выдвигается оксидативный стресс и гипергликемия.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Создание балльных шкал клинической оценки риска призвано дополнительно к практологическим методам, облегчать практическому врачу выбор оптимальной программы лечения, позволяя персонально выбрать эффективные лечебные мероприятия. Выбранный автором многофакторный анализ позволяет использовать его в изучении других полигенных заболеваний.

Результаты работы доложены на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах, опубликовано 18 научных работ, в том числе 15 – в журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК Минобрнауки России. Получены

3 патента на изобретения.

Диссертационная работа является законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации обоснованы. Работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 и от 28.08.2017 г. № 1024), а Шрамко Светлана Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология.

11



О Т З Ы В

на автореферат диссертации Шрамко Светланы Владимировны
«Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и моле-
кулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

Актуальность темы

Миома матки и аденомиоз относятся к многофакторным заболеваниям до конца не изученным. Известно, что развитие миомы матки обусловлено нарушениями в рецепции и синтезе прогестерона, а аденомиоз является острогензависимым заболеванием, но в 85% случаях миома матки и аденомиоз сочетаются, что затрудняет выбор лечебной тактики и сопровождается частыми рецидивами. Считается, что миома матки и аденомиоз имеют общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза и развиваются из мезенхимальных стволовых клеток, расположенных на границе слияния эндометрия и миометрия, поэтому любое повреждение зоны соединения (механическая травма, гиперэстрогенация, воспаление) способствует дифференцировки стволовых клеток в миоциты или эндометриальный эпителий. Поэтому изучение миомы матки и аденомиоза в рамках одного клинического исследования чрезвычайно полезно в плане понимания особенностей патогенетических механизмов и определения дифференцированного подхода в выборе лечебного воздействия при различных формах пролиферативного процесса в матке.

Научная новизна

Тщательный анализ клинико-анамнестических данных и преморбидного фона с использованием математического анализа (логит-регрессии) выявил клинические предикторы, ассоциированные с риском развития определенных вариантов пролиферативных заболеваний матки. Впервые в тканях изучена экспрессия генов рецепторов половых гормонов, опухолевого супрессора *PTEN*, маркера пролиферативной клеточной активности Ki-67 и антиапоптоти-

ческого белка Bcl-2, при различных формах пролиферативных процессов в матке. Установлено, что при простых миомах преобладает экспрессия генов прогестероновых рецепторов, при изолированном аденомиозе – эстрогеновых. В то время как при сочетанных формах заболеваний определялась равнозначная экспрессия генов рецепторов к половым гормонам. Выявлена максимально низкая экспрессия генов рецепторов половых гормонов, а также сниженная экспрессия гена опухолевого супрессора *PTEN* при лейомиосаркоме.

Значимость для науки и практики

Полученные результаты имеют существенный выход в практику. Так, выявленные различия в экспрессии генов рецепторов половых гормонов в очагах пролиферации необходимо учитывать при назначении терапии: при изолированных миомах в схемы лечения предлагается включать блокаторы рецепторов прогестерона, а при аденомиозе антиэстрогены. При выраженных признаках воспалительной реакции, часто наблюдаемой при сочетанных формах заболеваний (повышенные концентрации острофазовых белков и провоспалительных цитокинов) обосновывается необходимость включения в терапию противо воспалительных препаратов. Минимальные значения экспрессии гена опухолевого супрессора *PTEN* служат дополнительным диагностическим критерием злокачественности при лейомиосаркоме. Разработаны шкалы балльной оценки риска развития пролиферативных процессов в матке, где из всего разнообразия клинических признаков, ассоциированных с той или иной формой патологического процесса, выбраны статистически значимые.

Результаты работы достаточно хорошо представлены на всероссийских конференциях и международных симпозиумах, изложены в 18-ти научных работах (15 журналов, входят в перечень ВАК при Минобрнауки РФ), а также 3-х патентах на изобретения.

Диссертационная работа Шрамко С.В. является завершенным, самостоятельным исследованием, имевшим как научную новизну, так и практическую значимость. Выводы и рекомендации обоснованы.

На основании автореферата можно заключить, что по актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему выполненных исследований диссертационная работа Шрамко Светланы Владимировны «Пролиферативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики», соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.01 - акушерство и гинекология.
