

## СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта», согласна быть официальным оппонентом при защите докторской диссертации Баширова Эдуарда Владимировича на тему: «Дифференцированный выбор органосохраняющих технологий оперативного лечения миомы матки и ее сочетания сadenомиозом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология, в Диссертационном совете Д208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Руководитель отдела эндокринологии репродукции  
федерального государственного бюджетного  
научного учреждения "Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии  
и репродуктологии имени Д.О.Отта",  
профессор РАН, д.м.н., профессор

Мария Игоревна Ярмолинская

199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, 3  
+7 (812) 325-32-20; e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)  
Web-сайт: <https://ott.ru>.

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Марии Игоревны Ярмолинской  
«заверяю»

Ученый секретарь

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и  
репродуктологии им. Д.О. Отта»

к.м.н.

Роман Викторович Капустин

« » 2019 года



**Сведения об оппоненте**

по диссертации Баширова Эдуарда Владимировича на тему: «Дифференцированный выбор органосохраняющих технологий оперативного лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, Граждан- ство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специаль- ности, по которой зашита диссертация)	Ученое звание (по специаль- ности, кафедре)	Шифр специаль- ности и отрасли науки	Список основных публикаций по теме диссертации (за последние 5 лет)
Ярмолинская Мария Игоревна	1968 г.р., РФ	ФГБНУ «Научно- исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукологии имени Д.О.Отта», г. Санкт- Петербург,	Д.М.н. – 14.01.01. – акушерство и гинекология	Профессор РАН, профессор	14.01.01.	<p><u>1.</u> Ярмолинская М.И., Кусевицкая М.Б., Цыпурдесева А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Гормональные и молекуллярные механизмы влияния на эндометрий селективного модулятора рецепторов прогестерона при терапии миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т.17.№4. - С.41-50.</p> <p><u>2.</u> Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К., Арутюнян А.Ф., Долинский А.К., Гайдуков С.Н. Склеротическая форма аденоциона (описание клинического случая) // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т.67.№6. - С.119-123.</p> <p><u>3.</u> Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M. Pathogenomics of endometriosis development //</p>

International Journal of Molecular Sciences. - 2018. - Т.19.№7. - С.1852.

**4.** Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы // Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Огта. - Санкт-Петербург. - 2017.-615с.

**5.** Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И., Дедуль А.Г., Шевелева Т.С., Малушко А.В., Каилинина Е.А., Зубарева Т.М., Гамзатова З.Х., Кондратьев А.А. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных миомой матки // Акушерство и гинекология. - 2016. - №1. - С.80-87.

**6.** Цыпурлеева А.А., Ярмолинская М.И., Толибова Г.Х., Горелова М.А. Применение селективного модулятора прогестероновых рецепторов для предоперационной подготовки у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т.65.№8. - С.71-72.

**7.** Osinovskaya N.S., Malysheva O.V., Shved N.Y., Ivashchenko T.E., Sultanov I.Y., Efimova O.A., Yarmolinskaya M.I., Baranov V.S., Bezhnar V.F. Frequency and Spectrum of MED12 Exon 2 Mutations in Multiple Versus Solitary Uterine Leiomyomas From Russian Patients // International Journal of Gynecological Pathology. - 2016. - Т.35.№6. - С.509-515.

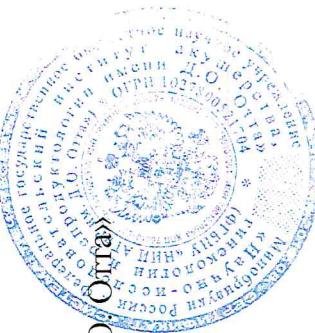
**8.** Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Yarmolinskaya

			M.I. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? // Systems Biology in Reproductive Medicine. - 2016. - Т.62.№2. - С.93-105.
--	--	--	--

профессор РАН, доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор, отдел эндокринологии репродукции, руководитель отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»  
199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д.3  
8(812)325-32-20

« » 2019

Ярмолинская Мария Игоревна



Подпись профессора РАН, д.м.н., проф. Марии Игоревны Ярмолинской «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»  
к.м.н.

Капустин Роман Викторович

**ОТЗЫВ**  
официального оппонента профессора РАН, доктора медицинских наук,  
профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу  
**Баширова Эдуарда Владимировича на тему:**  
**«Дифференцированный выбор органосохраняющих технологий**  
**оперативного лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом»,**  
**представленную на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**  
**по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.**

**Актуальность темы исследования**

Значимость проблемы гиперпластических процессов матки объясняется ухудшением качества репродуктивного здоровья женщин, нередко – с отсроченным планированием деторождения, несогласованностью в тактике ведения: от сроков начала лечения (с момента констатации заболевания или появления симптоматики, выбора технологии лечения, объема реабилитационного курса) до прогнозирования рецидивов, частота которых неуклонно растет.

Несмотря на многочисленные исследования механизмов развития миомы матки и аденомиоза, существует необходимость в расширении представлений об этиологии и патогенезе этих заболеваний, особенностях течения послеоперационного периода и причинах рецидивирования данных гиперпролиферативных процессов. Существует множество контраверсий о приоритетности доступов и методов лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом – от технологических нюансов до периоперационной терапии, значимость которых в предикции рецидивов гиперпластических процессов матки окончательно не установлена. Требуют детализации вопросы о закономерностях развития миомы матки или ее сочетания с аденомиозом: факторах, влияющих на пролиферативную активность клеток мио- и эндометрия, генетической детерминированности заболеваний. Поиски

способов профилактики рецидивов миоматозного роста предполагают комплексный анализ выбора технологий лечения – с учетом установленных рисков, тактики ведения контингента – с предоперационного периода и до этапа реабилитации.

На сегодняшний день не до конца ясна роль современных методов исследования (сонография с цветным допплеровским картированием, магнито-резонансная томография, ангиография), их совокупная значимость в мониторинге биометрии матки и ее образований, диагностике аденомиоза, особенностей кровоснабжения и маточно-яичниковых артериальных коммуникаций, как и в оценке рисков рецидивов гиперпластических процессов миометрия. Заслуживают внимания особенности вагинального биотопа женщин с миомой матки и ее сочетания с аденомиозом в periоперационном периоде, характеристики микробиоты различных отделов генитального тракта, совокупность факторов инфекционно-воспалительного генеза – с позиций предикции рецидивов опухолевого роста.

Активно обсуждается влияние различных технологий лечения гиперпластических процессов матки на динамику симптомов, редукцию размеров в зависимости от топологии миоматозных узлов и их типов. Имеющиеся данные об исходах эндовариального вмешательства или лigation маточных сосудов – как предшествующих миомэктомии этапах или изолированных – разнятся, с акцентом на необходимость анализа эффективности методик при больших и подслизистых миоматозных узлах, прогнозируемой технической сложности или хирургических рисках. Не решена и проблема реализации репродуктивной функции после эмболизации маточных артерий – наряду с сообщениями об успешном вынашивании беременности, другие авторы склонны считать определяющим при заинтересованности в беременности выбор миомэктомии.

В литературе недостаточно освещена эффективность реабилитационно-восстановительных мероприятий до и после различных технологий лечения, возможность прогнозирования осложнений органосберегающих методик при

миоме матки и ее сочетании с аденомиозом. Обсуждаются возможности оптимизации тактики ведения послеоперационного этапа – выделения контингента с высоким риском рецидивов миоматозного роста и коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья. Существуют немногочисленные данные о предикции рецидивов миоматозного роста на основании интегральных показателей по шкалам оценки качества жизни после органосохраняющих вмешательств.

Использование алгоритмированного подхода при ведении женщин с гиперпластическими процессами миометрия позволит повысить результативность лечения миомы и ее сочетания с аденомиозом, восстановление репродуктивной функции и улучшение качества жизни женщин на основании разработки и внедрения персонифицированного выбора лечебной технологии.

Все вышесказанное указывает на актуальность диссертационной работы, целью которой явилось повышение результативности лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом путем разработки и внедрения дифференцированного выбора лечебной технологии, с учетом риска рецидивирования и репродуктивных планов пациентки.

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

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется адекватностью использованных методик, статистических исследований, характером и объемом материала, корректностью задач исследования, которые методически правильно и последовательно представлены к разрешению. Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Рекомендации научно обоснованы и практически важны. Объемы выборок являются репрезентативными, группы сформированы рандомизировано. Работа основана на изучении достаточного клинического материала: 476 женщин с миомой матки, 272 - сочетанием

миомы с аденомиозом. Использовались следующие лечебные технологии: лапаротомическая миомэктомия (n=267), лапароскопическая миомэктомия (n=284), эмболизация маточных артерий (n=124), лапароскопическая окклюзия ВВ МА (n=73), изолированная (n=14) и как этап лапароскопической миомэктомии (n=59).

### **Научная новизна исследования**

В анализируемой работе впервые определена частота рецидивов после различных методов лечения как миомы матки, так и при сочетании с аденомиозом и доступа оперативного вмешательства на региональном уровне за последние пять лет.

Значительно расширены и дополнены данные о патогенетических механизмах реализации рецидивов миоматозного роста на основании изучения генетических полиморфизмов генов *глутамион-S-трансфераз*, иммунологического статуса – цитокинового профиля, типа иммунореактивности, адаптационной изменчивости. Определены молекулярно-биологические особенности, детерминирующие избыточную пролиферативную активность миометрия и эндометрия. В диссертационной работе выделены патогенетические «фенотипы» рецидивов миоматозного роста – «ложный» и «истинный». Определена вероятность рецидивов миоматозного роста при сочетании с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия.

Показана значимость комплексного обследования больных с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом для уточнения биометрических характеристик опухоли, особенностей кровоснабжения узлов и наличия сосудистых коммуникаций матки, дифференцированного выбора технологии лечения.

Показана обусловленность рецидивов миоматозного роста совокупностью факторов – биометрических и ятрогенно «управляемых» – в периоде. Представлены особенности изменений

компонентов иммунной системы в ответ на неэффективность эндovаскулярных вмешательств (прогрессирование или рецидивы миоматозного роста).

Научно обоснована эффективность лечебно-оздоровительных мероприятий в периоперационном периоде (на основании комплексной оценки иммунного статуса, микробиома локусов генитального тракта, гистотипа опухоли).

Показаны особенности реализации репродуктивной функции женщин после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом и эффективность реабилитационного курса. Определена клиническая эффективность лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточных артерий в лечении миомы матки и ее сочетания с аденомиозом, особенности ее ведения.

На основании проведенных исследований дано научное обоснование возможности прогнозирования, ранней диагностики и лечения рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом – с выделением групп с высоким риском опухолевого роста. Показана прогностическая значимость мониторинга иммунологического гомеостаза для оптимизации тактики ведения после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом.

Выполнен сравнительный анализ качества жизни после различных вмешательств с выявлением факторов риска ее ухудшения, динамикой состояния на фоне реабилитационного курса. Научно обоснована и доказана результативность дифференцированного выбора лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом с учетом репродуктивных планов женщин на основании комплексной алгоритмизированной тактики в периоперационном периоде.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость исследования заключается в выделении контингента с высоким риском рецидивирования роста миомы матки после

органосберегающих вмешательств на основании многоаспектного анализа иммунологического статуса, адаптационного и гормонального профилей, характера колонизационной резистентности биотопов генитального тракта. В работе представлена истинная информативность сонографических и гистероскопических методов оценки состояния эндометрия с выделением маркеров осложненного послеоперационного течения и прогнозирования рецидивов.

Разработанный автором и внедренный в практическое здравоохранение комплексный дифференцированный подход к больным с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом, нуждающимся в эффективных, неконсервативных технологиях лечения, позволяет повысить результативность их лечения, улучшить качество жизни и показатели репродуктивного здоровья после вмешательств.

### **Оценка содержания работы**

Работа имеет традиционную для диссертации структуру: "Введение", "Обзор литературы", "Материалы и методы исследований", главы собственных исследований, "Обсуждение полученных результатов", "Выводы", "Практические рекомендации" и "Указатель литературы". Во введении четко сформулированы цель и задачи исследования, определена новизна работы и ее научная значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Все задачи соответствуют выбранной цели исследования.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описал имеющиеся в литературе факты с их критическим анализом, сделав при этом акцент на отсутствие единого подхода к патогенетическим механизмам рецидивирования миомы матки, особенно при ее сочетании с гиперпластическими процессами женской репродуктивной системы, и отсутствие единых дифференцированных способов лечения данного

заболевания. Навыки работы с литературными данными, умение их анализировать и систематизировать позволили автору четко обосновать актуальность исследования.

В главе "Материалы и методы исследований" диссидентом четко и описаны критерии формирования групп и проводимые исследования с обоснованием целесообразности их проведения (дизайн исследования).

Полученные результаты тщательно проанализированы и документированы в виде текстового описания, цифровых таблиц и рисунков в главах собственных исследований. Фактический материал, отраженный соискателем ученого звания в таблицах, рисунках и схемах наглядно иллюстрирует достаточный объем и качество проведенных исследований. Во всех фрагментах работы проведен подробный анализ фактического материала, сделаны логичные заключения. Никаких претензий не имеется к статистической обработке результатов, которая проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев и корреляционного анализа. Обращает на себя внимание четкость изложенных результатов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссидент подробно и обстоятельно представил анализ данных настоящего исследования и сопоставление их с результатами других исследователей. Автор еще раз подчеркивает актуальность и своевременность избранной темы диссертации, необходимость углубленного изучения различных звеньев патогенеза заболевания и повышения эффективности лечения миомы матки, а также при сочетании с аденоимиозом.

Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Рекомендации научно обоснованы и практически важны.

В списке литературы представлено достаточно количество источников, в том числе опубликованных в течение последних 5 лет.

Оформление диссертации, распределение материала, качество таблиц и иллюстраций в работе Э.В. Баширова заслуживают высокой оценки. Работа написана хорошим литературным языком, автор в достаточном объеме владеет терминологией, что характеризует его высокий профессиональный уровень.

Автореферат и 50 опубликованных научных работ (в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК), полностью отражают содержание выполненных исследований.

**Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.**

Общая оценка представленного диссертационного исследования – положительная. В тексте диссертации имеются стилистические и оформительские погрешности, которых не лишена любая творческая работа. Однако, имеется ряд уточняющих вопросов, которые нисколько не уменьшают ценность диссертационного исследования, а только подчеркивают интерес к работе:

1. В отдельную группу Вами была выделена лапароскопическая окклюзия восходящих ветвей маточных артерий. В чем преимущество упомянутой методики перед общепринятым лигированием более крупных сосудистых стволов (непосредственно маточных артерий или внутренних подвздошных артерий)?

2. В Вашем исследовании большое значение уделяется вопросам periоперационной реабилитационной терапии. Описан достаточно широкий спектр мероприятий лечебно-оздоровительного курса, помимо медикаментозного лечения, включающий физиотерапевтические методы, санаторно-курортное лечение. Всегда ли отмечалась высокая приверженность к проводимому комплексу мероприятий и строгое соблюдения рекомендаций?

**Вопрос 3.** Для оценки иммунного статуса в Вашей работе изучались адаптационный профиль и иммунореактивность пациенток и данные показатели оценивались в динамике через неделю и через месяц после

вмешательства. Чем обусловлен такой выбор? Охарактеризуйте основную направленность реакций адаптационного профиля и иммунореактивности в зависимости от выбора метода вмешательства и отсутствия или наличия курса реабилитационной терапии.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты диссертационной работы должны послужить основой для дальнейшего научного поиска.

Практические рекомендации уже используются в практической работе консультативно-диагностического и гинекологического отделений Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Перинатального центра ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, Краевого перинатального центра ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК, ГБУЗ «Роддом г. Краснодара» МЗ КК, внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, что подтверждено актами внедрения. Результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах, а также врачами акушерами-гинекологами женских консультаций, гинекологических стационаров и перинатальных центров.

### **Заключение**

Диссертационная работа Баширова Эдуарда Владимировича: «Дифференцированный выбор органосохраняющих технологий оперативного лечения миомы матки и ее сочетания сadenомиозом» является законченным, оригинальным, самостоятельно выполненным научно-квалифицированным трудом, в которой автор решает актуальную научную проблему гинекологии - повышение результативности лечения миомы матки и ее сочетания с adenомиозом, восстановление репродуктивной функции и улучшение качества жизни женщин, что можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение. По

актуальности, глубине, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация Баширова Эдуарда Владимировича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эндокринологии репродукции  
федерального государственного бюджетного  
научного учреждения "Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии  
и репродуктологии имени Д.О.Отта",  
профессор РАН, д.м.н., профессор  
(14.01.01 – акушерство и гинекология) 

Мария Игоревна Ярмолинская

199034, г. Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, 3  
+7 (812) 328-98-89; e-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)  
Web-сайт: <https://ott.ru>.

«09» 09 2019 года

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Марии Игоревны Ярмолинской  
«заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и  
репродуктологии им. Д.О.Отта»  
к.м.н.



Роман Викторович Капустин