

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ганбарли Нигяр Фуадовны на тему: «Роль кисспептина как эндогенного биорегулятора в патогенезе наружного генитального эндометриоза и “классического фенотипа” синдрома поликистозных яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01- акушерство и гинекология

В последние годы особый интерес вызывает изучение роли кисспептина в патогенезе различных заболеваний. Ген кисспептин был первоначально найден как ген, ингибирующий метастазирование раковых клеток. Некоторые работы показали, что экспрессия гена *KISS1* подавляет активность матриксных металлопротеиназ, что может рассматриваться в качестве механизма, приводящего к подавлению метастазов опухолей. Так как эндометриоз и опухоли имеют ряд общих особенностей, такие как способность к инвазии в подлежащие ткани, бесконтрольный рост, новообразование сосудов, повышение количества клеток, утративших чувствительность к апоптозу изучение кисспептина при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) вызывает особый интерес. Несомненно, эндометриоз является гормонально-зависимым заболеванием. Известно, что кисспептин усиливает выброс ГнРГ и ЛГ и активность ГнРГ-нейронов. Определено, что нарушения взаимодействия кисспептина и его рецепторов приводят к ановуляции. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. Хроническая ановуляция, характерная для «классического фенотипа» СПКЯ, является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Учитывая столь многогранные эффекты кисспептина, диссертантом были выбраны для изучения НГЭ и СПЯ.

Тема диссертационного исследования Ганбарли Н.Ф. является весьма актуальной в связи с тем, что роль кисспептина в патогенезе наружного

генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников практически не изучена.

В диссертационном исследовании впервые установлено, что уровень кисспептина в сыворотке крови на 2 и 8 дни менструального цикла у больных НГЭ достоверно выше по сравнению со значениями у здоровых женщин. При обследовании больных с "классическим фенотипом" СПКЯ показано, что содержание кисспептина на 2 и 8 дни менструального цикла положительно коррелирует с уровнем ЛГ. Также, установлена достоверная прямая корреляционная связь уровня кисспептина у женщин с "классическим фенотипом" СПКЯ с уровнем свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфата. Проведен сравнительный корреляционный анализ уровня кисспептина в периферической крови у больных НГЭ, имеющих нормогонадотропную ановуляцию, с "классическим фенотипом" СПКЯ.

При иммуногистохимическом исследовании автором выявлено, что у пациенток с НГЭ относительная площадь экспрессии KISS1 и рецептора KISS1R в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла была достоверно ниже при сопоставлении со значениями группы контроля. В очагах эндометриоидных гетеротопий отмечалось достоверное повышение экспрессии белка KISS1 и рецептора KISS1R по сравнению с фрагментами интактной брюшины. Автором установлено, что наиболее информативным показателем являлась относительная площадь экспрессии рецептора KISS1R в эндометриоидных гетеротопиях, которая достоверно превышала его значения как в эндометрии больных НГЭ, так и в эндометрии женщин контрольной группы.

При СПКЯ определено, что относительная площадь экспрессии в эндометрии и в биоптатах яичников KISS1 и KISS1R была достоверно выше при сопоставлении с группой контроля и с больными НГЭ, что может быть связано с высокой частотой гиперплазии эндометрия и мультифолликулярным строением яичников.

Представлен корреляционный многофакторный сравнительный анализ содержания киссептина в периферической крови с экспрессией *KISS1* и *KISS1R* в эндометрии, эндометриоидных гетеротопиях, биоптатах яичников у больных НГЭ, а также в интактной брюшине у женщин контрольной группы и в эндометрии, биоптатах яичников у больных СПКЯ.

У пациенток контрольной группы определено, что уровень киссептина на 8 день менструального цикла в периферической крови достоверно коррелирует с площадью экспрессии рецептора *KISS1R* в интактной брюшине. У больных НГЭ выявлена прямая корреляционная зависимость между площадью экспрессии белка *KISS1* в эндометрии с уровнем киссептина на 8 день менструального цикла в периферической крови. Впервые установлено, что уровень киссептина на 2 день менструального цикла в периферической крови достоверно коррелирует с площадью экспрессии рецептора *KISS1R* в эндометриоидной гетеротопии.

Для выявления группы риска развития НГЭ впервые обоснована целесообразность определения полиморфизмов генов *KISS1* и *KISS1R* в периферической крови. Автором определено, что частота выявления минорного аллеля -145delT гена *KISS1* у больных НГЭ достоверно выше, чем у пациенток с СПКЯ и в контрольной группе. Частота генотипа 24G/G гена *KISS1R* у больных НГЭ составила 3,8%, у больных СПКЯ и в контрольной группе данный генотип обнаружен не был. У больных НГЭ I-II степени в эндометриоидных гетеротопиях впервые были установлены низкий, средний и высокий уровни экспрессии гена *KISS1R*.

Представленные данные позволили автору рассматривать киссептин в качестве биомаркера неинвазивной диагностики начальных форм НГЭ.

Автореферат оставляет положительное впечатление. Замечаний и вопросов по автореферату нет. По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

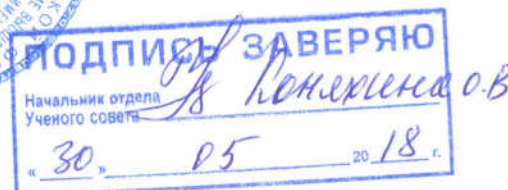
практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Ганбарли Н.Ф. соответствует требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335)», предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Доктор медицинских наук, профессор
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Минздрава РФ, кафедра акушерства
и гинекологии №1 лечебного
факультета, профессор

И.В. Кузнецова

« 30 » *мар* 2018 г.

Подпись Кузнецовой Ирины Всеволодовны «заверяю»:



119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Телефон: 8 (495) 248-05-53

E - mail: nomma@gmail.com