



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
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-osma.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301001

16 АПР 2020 № 1872

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО
«Омский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

М.А. Ливзан

М.А. Ливзан

«10»

2020



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Селяковой Марии Сергеевны на тему: «Особенности морфологических проявлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия в диссертационный совет Д 208.062.07 на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующей отраслью науки и практической деятельности

Применительно к области исследований научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия научно-квалификационная работа соответствует изучению фундаментальных и прикладных аспектов в механизмах развития патологических процессов, лежащих в основе развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также посвящена исследованию патогенетических механизмов для совершенствования прижизненной диагностики и прогнозной оценки болезней на основе исследования биопсийного материала.

Актуальность выбранной темы определяется необходимостью разработки критериальных валидных подходов, основанных на детекции молекулярно-клеточных маркеров, не только для объективизации диагностики интраэпителиальной неоплазии/дисплазии шейки матки (CIN), но также и для прогнозной оценки с учетом возрастных особенностей. Импонирует ориентированность соискателя на использование комплексного подхода в решении поставленных задач, с учетом современных представлений, актуальных научных данных, представленных в подготовленном в работе обзоре литературы. Также к актуальности можно отнести целесообразность рассмотрения особенностей диспластических изменений в шейке матки в разных возрастных группах с попыткой дать обоснование эффекту «омоложения» в возрастной структуре дисплазии и рака шейки матки. Действительно, в настоящее время в литературе представлен достаточно широкий, если не избыточный даже с позиции практического использования и валидизированного подхода, спектр маркеров, используемых для ранней диагностики предопухоловой патологии шейки матки, таким образом, с целью оценки риска развития рака шейки матки у HPV-инфицированных пациенток изучают ряд молекулярных показателей, в том числе уровень экспрессии белка p16, уровень экспрессии маркера апоптоза – белка p53 и других, при этом отсутствуют данные об особенностях распределения этих показателей в различных возрастных группах женщин.

С данных позиций диссертационное исследование Селяковой М.С. посвящено актуальной проблеме – изучению морфологических проявлений ВПЧ-ассоциированных цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы в аспекте совершенствования прижизненной диагностики и прогнозной оценки в зависимости от возраста пациенток.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования на основании оценки патоморфологических изменений в эпителии и субэпителиальной строме шейки матки, выполненных рутинными способами, и с помощью

иммуногистохимического метода автором было установлено, что диспластические изменения тяжелой степени, уровня HSIL (CIN 2 и CIN 3) встречаются чаще в репродуктивном возрасте на фоне более выраженного и активного воспаления в строме шейки матки. Установлено, что у пациенток репродуктивного возраста в условиях дисплазии морфологические проявления воспалительной реакции более выраженные, в менопаузальном возрасте имеет место доминирование склероза стромы на фоне меньшей выраженности воспалительной реакции и более активной экспрессии тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ – TIMP-1. При этом более активное и выраженное воспаление в строме шейки матки у женщин репродуктивного возраста сопровождается более высоким уровнем экспрессии металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального ростового фактора, что возможно интерпретировать в рамках оценки инвазивного потенциала в условиях формирования микроинвазивной карциномы.

Несомненной новизной является реализованная попытка автора в возрастном аспекте дать сравнительную характеристику экспрессии базовых, значимых для прогностической оценки белков-маркеров клеточного цикла и повреждения ДНК: P16, P53 и Ki-67 в многослойном плоском эпителии шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска. Полученный результат с выявленным более высоким уровнем экспрессии ингибитора циклин-зависимых киназ белка P16 у женщин репродуктивного возраста с признаками CIN2 и CIN3 позволяет рассматривать его в качестве суррогатного маркера реализации ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза в шейке матки с учетом возрастного аспекта, что обладает новизной и заслуживает внимания с точки зрения планирования дальнейших исследований. При этом интересно, что более выраженные нарушения клеточного цикла при CIN 3 и при микроинвазивной карциноме не сопровождаются достоверными различиями в экспрессии данных белков у пациенток сравниваемых возрастных групп.

Впервые показано, что у женщин менопаузального возраста экспрессия белка-регулятора апоптоза p53 нарастает с прогрессированием степени дисплазии до микроинвазивной карциномы, тогда как у женщин репродуктивного возраста

данный показатель значительно снизился при прогрессировании дисплазии многослойного плоского эпителия, что можно рассматривать в качестве косвенного критерия демонстрации различных молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе прогрессирования рака шейки матки с учетом возрастного аспекта.

Таким образом, в работе впервые получены новые знания в понимании фундаментальных закономерностей реализации ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза в многослойном плоском эпителии шейки матки у пациенток репродуктивного и менопаузального возраста.

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

Полученные в ходе исследования результаты и сформулированные выводы и выносимые на защиту положения соответствуют цели и задачам работы. Предложен обоснованный дизайн и алгоритм исследования, четко согласующийся с выбранными методиками исследования и построением практических рекомендаций.

Методология исследования базировалась на системном и комплексном подходе с применением общенаучных и специфических методов, включающих клиничко-anamnestические, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические методы.

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на грамотном дизайне исследования, достаточном количестве наблюдений, использовании адекватных задачам и цели исследования методам оценки, применении современных методических подходов и аппаратуры. Основные положения и выводы обоснованы полученными результатами, убедительно аргументированы с привлечением современных данных научной литературы. Полученные результаты исследования адекватно и полно обработаны статистически с использованием актуального программного обеспечения.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Область диссертационного исследования включает поиск и разработку новых

морфологических и молекулярных методов диагностики и прогноза интраэпителиальной неоплазии/дисплазии (CIN) и микроинвазивной карциномы у женщин разного возраста, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки), а именно пункту 2 областей исследования.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практики

Результаты проведенного исследования дополняют современные представления о патогенезе, особенностях канцерогенеза, факторах прогрессии диспластических изменений шейки матки и микроинвазивной карциномы у пациенток репродуктивного и менопаузального возраста, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска.

Установленные особенности патоморфологических проявлений разных степеней дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки и микроинвазивной карциномы у женщин разного возраста, в условиях инфицирования вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, необходимо учитывать при оценке тяжести интраэпителиальной неоплазии в диагностической практике.

У пациенток разных возрастных групп выявленные особенности экспрессии молекулярных маркеров, имеющих значение в трансформации интраэпителиальной неоплазии в микроинвазивную карциному, могут быть использованы как дополнительные критерии для объективизации оценки ее степени и прогнозирования темпов прогрессирования, что может быть учтено при определении тактики ведения и лечения пациенток разного возраста с данной патологией.

Структура и объем работы, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация выполнена по стандартному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материалы диссертации

представлены на 149 страницах машинописного текста и иллюстрированы 6 таблицами, 45 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 317 наименования литературных источников, из которых 132 отечественных и 185 иностранных.

Материалы исследования изложены последовательно и подробно описаны. Полученные выводы и представленные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из материалов диссертационной работы, в большинстве являются научно обоснованными и соответствуют цели и задачам исследования.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из фактических результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные в результате выполнения работы М.С. Селяковой данные о различии в составе и выраженности воспалительного инфильтрата, гормонального профиля и рецепторного статуса ткани шейки матки могут послужить обоснованием необходимости учета индивидуальных особенностей тканевых реакций у женщин разного возраста в условиях инфицирования вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска.

Оценка изменений в системе металлопротеиназы / тканевые ингибиторы металлопротеиназ может быть положено в основу методических подходов для прогнозирования индивидуальных рисков прогрессирования интраэпителиальной неоплазии шейки матки и метастазирования микроинвазивной карциномы.

Данные о роли матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора – TIMP1 в пато- и морфогенезе предопухолевых изменений в шейке матки позволяют обосновать их внедрение в протокол патоморфологического

исследования биоптатов шейки матки для прогнозирования течения болезни в возрастном аспекте и для разработки индивидуального подхода к ведению и лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний нет. Присутствующие же единичные стилистические погрешности и опечатки в описании материалов и методов, подрисуночных подписей дополнительно не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертации. По мере ознакомления с рецензируемой диссертационной работой возник ряд вопросов:

1. Какими методами было верифицировано наличие ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток в проведенном исследовании?
2. Что понимает автор под возрастными особенностями гормонального статуса у пациенток в сравниваемых группах (2 положение, выносимое на защиту)?

Заключение. Диссертация Селяковой Марии Сергеевны «Особенности морфологических проявлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучение морфологических проявлений и молекулярных характеристик цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы шейки матки в возрастном аспекте у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска.

Диссертационная работа Селяковой Марии Сергеевны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных

результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от «17» марта 2020 года.

Профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, доцент
Научная специальность:
14.03.02 -патологическая анатомия



Мозговой Сергей Игоревич

Адрес: Российская Федерация, 644099, Омская область,
г. Омск, ул. Ленина д. 12,
Телефон: (3812) 957-001
E-mail: rector@omsk-osma.ru
Web-site – <http://omsk-osma.ru>

