



МИНЗДРАВ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092

тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82

www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru

ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 74501001

_____ 20____ № _____

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Селяковой Марии Сергеевны
на тему: «Особенности морфологических проявлений цервикальной
интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у
HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:
14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Исследование М.С. Селяковой посвящено интраэпителиальной цервикальной неоплазии и микроинвазивной карциноме, которые, несмотря на значительное количество исследований, проведенных в последние годы, остаются ведущими патологическими процессами в структуре гинекологической заболеваемости и относятся к числу процессов, увеличивающих риск возникновения злокачественных новообразований либо их прогрессии и метастазирования. При этом установлено, что более 90% наблюдений интраэпителиальной цервикальной неоплазии и микроинвазивной карциномы ассоциированы с вирусом папилломы человека (HPV). Становится очевидным, что исследование любых аспектов канцерогенеза на этапе предраковых трансформаций и микрокарциномы шейки матки, а также попытка разработки новых критериев алгоритма обследования и лечения этого контингента пациенток разных возрастных групп, инфицированных HPV, без сомнения являются актуальными. Эта проблема легла в основу диссертационного исследования М.С. Селяковой, определившей целью своей работы изучение морфологических проявлений и молекулярных характеристик цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы шейки матки в возрастном аспекте у пациенток, инфицированных HPV высокого онкогенного риска. Исходя из вышеизложенного, рецензируемое диссертационное исследование посвящено актуальной медико-социальной проблеме, имеет значимый теоретический и практический интерес.

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

Обоснованность изложенных в диссертационной работе научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и подтверждена достаточным объемом изучаемого материала, четким представлением автора о последователь-

ном и грамотном планировании этапов исследования, способах достижения поставленной цели и логичном решении сформулированных задач. Диссертационная работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины. Применяемые диссертантом морфологические методы исследования современны и полностью соответствуют поставленным задачам. Автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков методы статистического анализа. Основные положения научной работы, выводы и практические рекомендации веско аргументированы, обоснованы и достоверно отражают суть выполненного исследования.

Убедительно показано, что диспластические изменения тяжелой степени (CINII и CINIII) встречаются чаще в репродуктивном возрасте на фоне более выраженного и активного воспаления в строме шейки матки. Установлено, что более активное и выраженное воспаление в строме шейки матки у женщин репродуктивного возраста сопровождается наиболее значительным уровнем экспрессии металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального фактора роста, что, вероятно, может способствовать проинвазивному потенциалу данных предраковых эпителиальных трансформаций шейки матки. Показано, что у женщин, пребывающих в постменопаузальном возрастном периоде и инфицированных HPV высокого онкогенного риска, в строме шейки матки преобладают фибротические процессы, отмечается активная экспрессия тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1), которая способствует снижению уровня выработки металлопротеиназ у этих пациенток. Впервые дана сравнительная характеристика экспрессии белков p16, p53 и Ki67 в многослойном плоском эпителии шейки матки у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста, инфицированных HPV высокого онкогенного риска. При этом установлено, что у женщин репродуктивного возраста с CINI и CINII при значительном активном пролиферативном процессе имеет место более высокий уровень экспрессии белка p16, чем у пациенток, пребывающих в постменопаузальном возрастном интервале. Однако интенсивные процессы клеточного обновления при CINIII и микроинвазивной карциноме не сопровождаются достоверными различиями в экспрессии данных белков у пациенток сравниваемых возрастных групп. Впервые показано, что у женщин постменопаузального возраста экспрессия белка-регулятора апоптоза p53 нарастает от CINI к предопухолевым трансформациям CINII и CINIII вплоть до формирования микроинвазивной карциномы, тогда как у женщин репродуктивного возраста параметры данного показателя значительно снижаются при прогрессировании плоскоэпителиальных трансформаций в экзоцервиксе.

Таким образом, обнаружены новые закономерности, получены новые знания в понимании фундаментальных аспектов канцерогенеза шейки матки у пациенток, инфицированных HPV высокого онкогенного риска, в различные возрастные периоды жизни.

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

Достоверность полученных автором результатов, изложенных в диссертационной работе, несомненна и определяется чётким дизайном исследования, применением сертифицированного оборудования, комплексного методического подхода, включающего современные морфологические (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и статистические информативные методы исследования. Методические приемы, примененные автором, современны, а

комплекс их вполне соответствует поставленным в работе задачам. Использование адекватных характеру распределения изучаемых признаков методов современного статистического анализа, выполненного с помощью лицензионных статистических методов и электронных таблиц в пакете программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 13, позволило обосновать и подтвердить выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации. Использование общепринятых методов исследования, достаточное количество доказательного иллюстративного материала, главным образом, хорошего качества, а также адекватный морфометрический и статистический анализ материала определяют достоверность полученных новых данных, позволяют положительно охарактеризовать выбранный автором методологический подход к исследованию.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов Теоретическая значимость результатов проведенного исследования заключается в получении новых и дополнении имеющихся сведений о патогенезе, особенностях канцерогенеза, адаптивных механизмах, факторах прогрессирования воспалительного процесса, индуцированного HPV высокого онкогенного риска, при CIN I, прогрессии эпителиальных трансформаций экзоцервикса при CIN II, CIN III и микроинвазивной карциномы у пациенток репродуктивного и менопаузального возраста.

Прикладным аспектом проведенного сравнительного исследования можно считать выявленные особенности патоморфологических проявлений CIN I-III и микроинвазивной карциномы у женщин разного возраста в условиях инфицирования HPV высокого онкогенного риска, которые автор рекомендует учитывать при оценке тяжести эпителиальных трансформаций в диагностической практике. Обнаруженные у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста особенности экспрессии молекулярных маркеров, имеющих значение в трансформации цервикальной интраэпителиальной неоплазии в микроинвазивную карциному, могут быть использованы как дополнительные критерии для объективизации оценки степени CIN и прогнозирования темпов прогрессирования патологического процесса, что может быть учтено при определении тактики ведения и лечения пациенток разного возраста с данной патологией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования, полученные новые сведения могут быть внедрены в практическую деятельность врача-патологоанатома и акушера-гинеколога амбулаторного звена с учётом относительной доступности и простоты предложенных рекомендаций, а также в педагогический процесс профильных кафедр высших учебных заведений. Выбранное направление заслуживает дальнейшего развития, а полученные результаты – широкого применения.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 317 источниками, из которых 185 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 6 таблиц и 45 рисунков.

Во «Введении» автором убедительно обоснована актуальность избранной темы, её медико-социальная значимость и приоритетность, показана необходимость исследования структурного материала с учётом возрастного периода жизни пациенток. В этом аспекте сформулированы цель и задачи работы. Цель работы объективно отражает основное выбранное направление проведенного исследования. Поставлен-

ные М.С. Селяковой 4 задачи, являясь конкретными, последовательными и логичными, вытекают из определенной цели. «Положения, выносимые на защиту» полностью отражают выявленные автором факты и закономерности, определены содержанием работы, адекватны поставленной цели и определенным задачам. «Научная новизна» сформулирована четко, практическая значимость и научные положения выполненной работы звучат убедительно.

Глава «Обзор литературы», которую было бы целесообразно озаглавить, основана на анализе современных отечественных и иностранных источников и включает все аспекты изучаемой проблемы. Грамотно проведенный автором анализ современного состояния изучаемого вопроса в свете поставленной цели и задач в диссертации создал благоприятные условия для собственного исследования. Литература, использованная автором, современна, однако среди цитируемых отечественных источников, опубликованных за последние 5 лет, приводится лишь 6 (2015-2016 гг.), а из зарубежных – лишь 9 (2015-2017 гг.) Кроме того, целесообразно было бы пояснить происхождение рисунка 1 (стр. 18 диссертации). Если он не авторский, необходима ссылка на источник заимствования рисунка.

Глава «Материал и методы» (2 глава) исследования написана подробно, корректно, позволяет полностью реализовать задачи и достичь поставленной цели. Используемые диссертантом стандартизованные морфологические методы исследования современны и адекватны поставленной цели и задачам. В диссертационной работе проведен отбор парафиновых блоков операционного материала с последующей морфометрической оценкой микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование материала, где определялся уровень экспрессии рецепторов к половым гормонам, внутриклеточных белков: p16, Ki67, p53 в эпителии шейки матки; матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 и VEGF в строме шейки матки. Использование для статистической обработки полученных результатов пакета современных сертифицированных прикладных компьютерных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными. За рамками диссертации, к сожалению, остаётся спектр выявленных у обследованных женщин штаммов HPV и полностью отсутствует характеристика акушерского и гинекологического анамнеза у исследованного контингента пациенток, хотя было бы интересно сравнить этиологический спектр (вирусы, бактерии) поражений шейки матки и особенности «гинекологической коморбидности» у больных различных возрастных групп.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» (3 глава) описаны данные, полученные в результате проведенного морфологического и иммуногистохимического исследования, в основу которых положены современные практические и теоретические представления о роли экспрессии онкобелков, о роли воспаления и факторов инвазии в прогрессировании цервикальной интраэпителиальной неоплазии и развитии рака шейки матки у женщин разного возраста, инфицированных HPV высокого онкогенного риска. Результаты собственных исследований отличаются новизной и хорошо проиллюстрированы. Полученные данные были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами. В конце главы полученные результаты достаточно широко обсуждены автором с материалами известных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблематике. Здесь же М.С. Селякова представила изложение ключевых моментов диссертации, включая наиболее важные обобщения и выявленные закономерности.

Сформулированные выводы в количестве 4 соответствуют поставленным задачам (1 задача – 1 и 2 выводы, 2 и 3 задача – 3 вывод, 4 задача – 4 вывод) и свидетельствуют о том, что автор полностью выполнил поставленные задачи.

Практические рекомендации основаны на результатах исследования, и хотя 1 и 2 из них выглядят несколько декларативно, 3-я может быть внедрена в клиническую практику.

Материалы диссертационной работы, основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на межрегиональных научно-практических конференциях и представлены в 12 опубликованных печатных работах, в том числе 3 из них – в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Список литературы составлен согласно действующим правилам. Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полном объеме отражает материалы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация М.С. Селяковой является самостоятельным и законченным научным исследованием. Автореферат соответствует основным положениям диссертации и отражает основное содержание исследования, выводы и практические рекомендации. В опубликованных работах отражены все положения диссертации.

В работе часто встречаются орфографические и синтаксические ошибки. Было бы целесообразно соблюдать терминологическое единообразие: изучаемые процессы обозначаются то как «диспластические изменения», «дисплазии», «эпителиальные дисплазии», то как «интраэпителиальная дисплазия», интраэпителиальная неоплазия». Однако принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В ходе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Поясните, почему выбран критерий деления предопухолевой трансформации эпителия экзоцервикса на группы CIN I, CIN II, CIN III, в то время как CIN I, по современным представлениям, рассматривается как регенераторно-воспалительный процесс шейки матки и к облигатному предраку не относится. Не целесообразно ли было сформировать две группы: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение экзоцервикса тяжелой степени (HGSIL – CIN II и CIN III) и микрокарцинома шейки матки, как это рекомендовано в новой классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ (2014)?

2. Как формировались две группы контроля? Что это за контингенты пациенток? Каковы были показания к биопсии шейки матки у этих женщин?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Марии Сергеевны Селяковой на тему: «Особенности морфологических проявлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в изучении 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, имеющей существенное значение

для патологической анатомии. Работа по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям пп. 9-13 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор, Селякова М.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук,
профессор, специальность 14.03.02

 Казачков Евгений Леонидович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Должность: заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины

Почтовый адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Тел. / факс: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru, kanc@chelsma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Л. Казачкова заверяю.
Начальник управления кадров ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России



Казакова Татьяна Владимировна

25 марта 2020 г.