

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента И. Л. Пурлика на диссертационную работу М. С. Селяковой 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 темы. Актуальность исследования Селяковой М. С. складывается на фоне очевидной недостаточности данных, необходимых для понимания механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии в шейке матки в условиях HPV-инфекции, а также в возрастном аспекте. Также актуальность определяется необходимостью выработки дополнительных критериев алгоритма оценки диспластических изменений, их персонифицированного прогноза течения с уточнением подходов к лечению, что возможно будет направлено на предотвращение избыточного либо недостаточного лечения женщин. Исследование Селяковой М. С. посвящено интраэпителиальной цервикальной неоплазии - дифференциальная диагностика степени тяжести которой, является предметом дискуссий и микроинвазивной карциноме, которые, несмотря на значительное количество исследований, проведенных в последние годы, остаются ведущими патологическими процессами в структуре гинекологической заболеваемости. Несомненна значительная роль вируса папилломы человека в развитии данных патологических процессов, с которым ассоциировано около 90% случаев.

Учитывая вышесказанное, не вызывает сомнения необходимость уточнения морфологических критериев цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы, выявление биологических маркеров, определяющих их прогноз, разработки новых критериев алгоритма обследования и лечения пациенток разных возрастных групп, инфицированных вирусом папилломы человека.

Целью работы Селяковой М. С. явилось 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.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации. Научная новизна диссертационной работы Селяковой М. С. заключается в том, что автором впервые выявлено, что диспластические изменения более тяжелой степени (CINII и III) встречаются чаще в репродуктивном возрасте на фоне более выраженного и активного воспаления в строме

шейки матки. Также показано, что более активное и выраженное воспаление в строме шейки матки у женщин репродуктивного возраста сопровождается более высоким уровнем экспрессии металлопротеиназ и сосудистого эндотелиального ростового фактора, способствуя проинвазивному эффекту.

Впервые показано, что у женщин менопаузального возраста, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, напротив, в строме шейки матки преобладают фибробластические процессы, имеет место более активная экспрессия тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ – TIMP-1, которая снижает выработку металлопротеиназ у них.

Впервые в возрастном аспекте дана сравнительная характеристика экспрессии белков p16, p53 и Ki67 в многослойном плоском эпителии шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, которая указывает на то, что у женщин репродуктивного возраста, в сравнении с показателями у женщин менопаузального возраста, в условиях CIN I и CIN II при более активном пролиферативном процессе имеет место более высокий уровень экспрессии белка p16. Более значимые нарушения клеточного цикла при CIN III 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 снижается при прогрессировании дисплазии многослойного плоского эпителия.

Таким образом, впервые получены новые знания в понимании фундаментальных закономерностей канцерогенеза рака шейки матки у пациенток репродуктивного и менопаузального возраста, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается грамотным дизайном исследования, диссертация выполнена на достаточном количестве морфологического биопсийного материала с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и анализа результатов.

Методические приемы, примененные автором, современны, а комплекс их вполне соответствует поставленным в работе задачам.

Использование общепринятых методов исследования, достаточное количество доказательного иллюстративного материала отличного 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 диссертации результатов. В диссертационном исследовании Селяковой М. С. получены новые знания, которые дополняют современные представления о патогенезе, особенностях канцерогенеза, адаптивных механизмах, 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.

Общая характеристика работы. 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» автор убедительно обосновывает необходимость исследования возрастного аспекта канцерогенеза в эпителии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. В этом аспекте сформулированы цель и задачи работы, которые в процессе исследования полностью выполнены.

В первой главе автором представлен грамотный развернутый современный обзор литературы по изучаемой тематике с историческими аспектами. Литература, использованная автором, современна и тщательно подобрана, цитируются источники преимущественно последних 4-5-ти лет.

Диссертантом показано достаточное знание литературы по проблеме предрака и рака шейки матки, его морфологических особенностей, молекулярных характеристик и понимание их сущности. Текст работы не перегружен ссылками на многочисленных авторов, полно охвачены новейшие данные, которые гармонично увязаны с классическими представлениями по изучаемой теме.

Автором четко и логично изложены методы и результаты собственных исследований, которые хорошо проиллюстрированы и обладают высокой степенью новизны. В диссертационной работе проведена морфологическая и морфометрическая оценка микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование по исследуемому материалу, 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. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами.

В главе «Результаты исследования» описаны данные, полученные в результате проведенного морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследований. В их основу положены современные практические и теоретические представления о роли экспрессии онкобелков, о роли воспаления и факторов инвазии и опухолевой прогрессии в развитии интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки у женщин разного возраста, инфицированных вирусом папилломы человека. На основании оценки выраженности и клеточного состава воспалительной клеточной инфильтрации в строме шейки матки; иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам; внутриклеточных белков: p16, Ki67, p53 в эпителии шейки матки; матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 и VEGF в строме шейки матки.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проведено компетентное обсуждение полученных данных и сравнение собственных результатов с известными литературными данными, в конце работы сформулированы основные выводы исследования.

Все сказанное позволяет высоко оценить диссертационную работу М. С. Селяковой. По диссертации в порядке дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Допускаете ли Вы возможность влияния гормонального статуса пациенток (фаза менструального цикла, лекарственная, в том числе гормонотерапия) на выраженность экспрессии ряда маркеров в эпителии и строме шейки матки.
2. Проводился ли сравнительный анализ возможного влияния отдельных типов ВПЧ низкого, среднего, высокого онкогенного риска на характер и выраженность экспрессии изучаемых маркеров.

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). Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Селяковой Марии Сергеевны на тему «Особенности морфологических проявлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научно-практической 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 «Особенности морфологических проявлений цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциномы у HPV-инфицированных пациенток в возрастном аспекте» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры патологической анатомии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Пурлик Игорь Леонидович

Адрес учреждения: 634050, Российская Федерация, Томская область, г.Томск, Московский тракт, 2
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. E-mail: kaf.pat.anatom@ssmu.ru ; тел: 8 (3822) 901-101

10 апреля 2020 года