

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 25 июня 2015 г. № 8

О присуждении Виноградову Илье Игоревичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Морфологические и молекулярно-биологические характеристики пограничных опухолей яичников» по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия принята к защите 23 апреля 2015 года протокол № 6 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д.3), сайт организации [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Виноградов Илья Игоревич 1988 года рождения. В 2005 году соискатель окончил Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова. Работает врачом патологоанатомом ГБУ Рязанском областном онкологическом диспансере и ассистентом кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины в ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины в ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Научные руководители: 1. Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; 2. Завалишина Лариса Эдуардовна, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Официальные оппоненты: 1. Щеголев Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.

Кулакова» 2. Мационис Александр Эдуардович, доктор медицинских наук, зав. лабораторией иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ГБОУ ВПО Российской Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патологической анатомии и клинической патологоанатомической анатомии лечебного факультета Мишневым О.Д. указано, что диссертация Виноградова И.И. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук. Соискатель имеет 11 опубликованных научных работ, в том числе 6 - по теме диссертации, из них 3 работы, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 2 статьи в журналах, не входящих в список ВАК РФ, 1 публикация в материалах научных конференций. Все публикации написаны в соавторстве, в 3 из них соискатель является первым автором, общий объем публикаций 24 страницы.

Наиболее значимые работы: 1. Значение маркеров пролиферации и апоптоза для пограничных опухолей яичника / **Виноградов И.И.** [и др.] // Росс. мед.-биол. вестник. -2013. - №3. - С.130-135. (соавт.: Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Ахидова Е.В., Вольпина О.М., Волкова Т.Д., Коробев Д.О). 2. Клинико-морфологические факторы прогноза при пограничных опухолях яичника / **Виноградов И.И.** [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2014. - №3. – С.22-25. (соавт.: Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э., Франк Г.А.). 3. Роль диспластических изменений эпителия маточной трубы в гистогенезе рака яичников / Данилова Н.В. [и др.] // Архив патологии. – 2014. - №4. – С.9-14. (соавт.: Андреева Ю.Ю., Королев А.В., **Виноградов И.И.**, Завалишина Л.Э.).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1. От доктора медицинских наук, профессора, заведующего патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии ГБОУ ВПО «Северо-западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Криволапова Ю.А.; 2. доктора медицинских наук, профессора кафедры патологии (патологической анатомии) ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ Петрова С.В.; 3. доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника гинекологического отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ Новиковой О.В. Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на достаточном научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Выбор ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ в качестве ведущей организации обоснован тем, что на кафедре патологической анатомии ведущими специалистами в течение многих лет проводятся исследования по морфологии женской репродуктивной системы в норме и при различной патологии. Выбор оппонентов: 1. Щеголев Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» является автором научных публикаций об особенностях экспрессии маркеров пролиферации и инвазии при патологии женской репродуктивной системы, а также автором русскоязычного издания современной TNM классификации опухолей женских половых органов. 2. Мационис Александр Эдуардович, доктор медицинских наук, зав. лабораторией иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро» является одним из ведущих специалистов в области иммуноморфологии новообразований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная идея, обогащающая научную концепцию об иммунофенотипически обусловленных различиях течения пограничных опухолей яичников; **предложена** оригинальная научная гипотеза о том, что гиперэкспрессия индуктора апоптоза Bax, бета-катенина – регулятора wnt-пути, ответственного за пролиферацию и дифференцировку клеток, и металлопротеиназы MMP-1 в сочетании со слабой и умеренной экспрессией ингибитора металлопротеиназ TIMP-2 коррелирует с рецидивирующим течением пограничных опухолей яичников; **доказана** перспективность использования полученных данных для дифференциальной диагностики серозных пограничных опухолей яичника и высокодифференцированных adenокарцином, развивающихся на их фоне; **введены** новые представления о механизмах действия и влиянии регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток гена *BRAF* на этапы овариального канцерогенеза.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:** наличие микрососочковой архитектуры, множественных псаммомных телец и неинвазивных имплантов в пограничной опухоли яичника связано с неблагоприятным прогнозом и значительно повышает риск развития рецидива; инвазивные импланты при серозной пограничной опухоли характеризуются морфологическими признаками высокодифференцированной adenокарциномы (клеточная атипия, повышение ядерной градации), и вероятнее всего, свидетельствует о невыявленных микроочагах adenокарциномы в первичной опухоли; высокодифференцированные серозные adenокарциномы отличаются от серозных пограничных опухолей экспрессией маркеров пролиферации Ki-67 и cyclin D1 – более 20% и 60% клеток, соответственно; ингибиторов апоптоза bcl-2 и сурвивина – более 15% и 70%, соответственно; индуктора апоптоза Bax – 90% и более, а также умеренной и выраженной экспрессией ингибитора металлопротеиназ TIMP-1.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования**

пограничных опухолей яичника, включающих гистологическое, иммуногистохимическое и генетическое исследование, использован широкий спектр современных антител для иммуноморфологического анализа как пограничных опухолей яичника, так и аденокарцином, развивающихся на их фоне. В работе использован генетический метод для выявления мутации p.V600E в 15 экзоне гена *BRAF*, позволивший охарактеризовать особенности овариального канцерогенеза. Проведена статистическая обработка полученных численных данных; **изложены** доказательства того, что выраженная экспрессия металлопротеиназы MMP-9 связана с безрецидивным течением пограничных опухолей яичников; при переходе от I к II клинической стадии пограничных опухолей яичников отмечается усиление экспрессии Вах и бета-катенина, что следует учитывать в клинической практике. Представлены доказательства того, что наличие мутации p.V600E в 15 экзоне гена *BRAF* не является фактором риска рецидива пограничных опухолей яичников и отражает многоступенчатое развитие опухоли; **раскрыты** существенные проявления теории о том, что для типичных серозных пограничных опухолей яичника характерны лишь неинвазивные импланты, а их инвазивные подтипы представляют собой метастазы высокодифференцированной серозной аденокарциномы; изучено прогностическое влияние таких морфологических особенностей пограничных опухолей как формирование микрососочковой архитектуры и псаммомных телец; **проведена модернизация** алгоритма дифференциальной диагностики пограничных опухолей яичников и высокодифференцированных аденокарцином с использованием иммуногистохимических маркеров. Разработан модифицированный протокол гистологического исследования и морфологического заключения при пограничных опухолях яичников. **Значения полученных соискателем результатов** исследования для практики подтверждается тем, что: данные по риску развития рецидива пограничных опухолей яичников, а также их молекулярно-биологические отличия от аденокарцином **позволяют разработать** индивидуальный подход к лечению пациенток, а также оптимизировать дифференциальную диагностику овариальных неоплазий. **Определены перспективы** разработки методов лечения пограничных опухолей яичника, учитывая их прогностические

морфологические и молекулярно-биологические характеристики, с целью прогнозирования риска развития рецидива.

**Оценка достоверности результатов работы выявила:** результаты получены на сертифицированном высокотехнологичном оборудовании светового микроскопа Axioskop «OPTON» (Carl Zeiss, Германия), модульной системы заливки Tissue-Tek TEC5 (Sakura, Япония), аппарата гистологической проводки замкнутого типа Tissue-Tek VIP5 Jr (Sakura, Япония), автоматического иммуногистостейнера BenchMark ULTRA (Ventana medical systems, США), автоматического секвенатора ABI Prism 310 Genetic Analyzer Kits (Applied Biosystems, США); **теоретическое обоснование** исследования построено на известных данных о том, что на развитие рецидива опухолей влияют такие молекулярно-биологические особенности как пролиферативная активность, регуляция апоптоза, взаимодействие белков-регуляторов клеточного цикла, активность протеаз; **идея исследования базируется** на анализе данных других авторов о том, что причинами неблагоприятного течения пограничных опухолей яичников, характеризующегося перитонеальной диссеминацией, а также развитием рецидивов, являются морфологические, иммуногистохимические и генетические особенности данных новообразований; **использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной прогностической значимости морфологических и молекулярно-биологических особенностей пограничных опухолей яичников; **установлено совпадение части полученных результатов** с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике, в частности о том, что наличие микрососчковой архитектуры и экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом пограничных опухолей яичников; **использованы представительные выборки** пациенток с обоснованием подбора исследуемых объектов, а также современные методики сбора и обработки информации для анализа полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в:** планировании исследования, работе с медицинской документацией, формировании групп, отборе материала для генетического исследования, проведении морфологического и иммуногистохимического исследования, статистическом анализе полученных

численных данных, обработке и интерпретации полученных автором результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 25 июня 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Виноградову И.И. ученую степень кандидата медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, из 21 человека, входящего в состав в совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН *Л.В. Кектурский* Л.В. Кектурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

д.м.н.

*М* Л.П. Михайлова

«26» июня 2015 г.

