



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

УТВЕРЖДАЮ



Ректор

И.А. Волчегорский

«22» апреля 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации Асатуровой Александры Вячеславовны на тему «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их связь с морфогенезом серозных опухолей яичника», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационной работы

Рак яичников – это одна из наиболее актуальных проблем в области онкогинекологии, поскольку имеет очень высокую заболеваемость и еще более высокую смертность, составляя 6-8% из числа всех онкологических заболеваний и 20-25% среди злокачественных опухолей женских половых органов. На долю овариальной карциномы приходится около 80% всех опухолей придатков. Смертность от рака яичников по показателю летальности находится на первом месте среди всех онкогинекологических заболеваний. Более того, 2/3 злокачественных опухолей яичников выявляются на поздних кли-

нических стадиях, а у 80% больных на момент постановки диагноза уже обнаруживаются метастазы в различные органы.

Особое место среди опухолей яичника, как злокачественных, так доброкачественных и пограничных, занимают серозные новообразования, на долю которых приходится около 75%. Наиболее опасной и распространенной овариальной опухолью является серозная карцинома высокой степени злокачественности. Поздняя диагностика обусловлена отсутствием специфических клинических проявлений на ранних стадиях развития опухолевого процесса, склонностью опухоли яичника к раннему метастазированию, трудностью выявления новообразования при физикальном, рентгенологическом и ультразвуковом исследовании в силу анатомо-топографических особенностей яичников.

В настоящее время накоплено значительное количество экспериментальных, эпидемиологических и клинических фактов, позволяющих осмыслить и охарактеризовать многие звенья формирования и прогрессирования овариальной карциномы, однако единой концепции морфогенеза рака яичников до сих пор не разработано. К сожалению, предлагаемые скрининговые программы для выявления рака яичников не отвечают большинству требований ВОЗ, не опираются на единое представление о морфогенезе, не являются строго специфичными для выявления овариальной карциномы, особенно на ранних стадиях. Поэтому получение полного представления о возможных источниках формирования серозной карциномы высокой степени злокачественности внесет существенный вклад в развитие учения о морфогенезе этого новообразования. Решению этой важной медицинской проблемы и посвящено настоящее исследование.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа А.В. Асатуровой выполнена на базе патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на операционном материале от 370 пациенток, оперированных

в хирургических отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, и посвящена характеристике морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических особенностей эпителия слизистой оболочки маточной трубы и трубно-овариальной области, определению морфогенеза серозных опухолей яичника для разработки методов их предикции и ранней диагностики. Тематика диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «14.03.02 – патологическая анатомия».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе на большом морфологическом материале впервые установлена морфогенетическая связь изменений слизистой оболочки маточной трубы с развитием серозных опухолей яичника, при этом убедительно показана корреляция между особенностями поражений эндосальпинкса и гистологическим типом опухоли яичника. Впервые предложена авторская классификация интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы, представлены новые способы диагностики данных структурных изменений с помощью гистологических, цитологических и иммуногистохимических методов. Особенно следует отметить убедительно доказанную довольно высокую воспроизводимость диагноза гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений эндосальпинкса, которая подтвердила надежность предложенных автором диагностических критериев.

Диссертантом впервые подробно рассматриваются возможности цитологического исследования мазков, взятых непосредственно из фимбриального отдела маточной трубы без ее удаления с использованием метода жидкостной цитологии, при этом делается акцент на приоритете малоинвазивных методов исследования для ранней диагностики и скрининга. В работе впервые предложено использование иммуноцитохимического исследования таких мазков для верификации поражений слизистой оболочки маточной трубы.

В диссертации разработана панель, включающая набор микроРНК для ранней верификации серозных карцином высокой степени злокачественности, при этом диссертантом учитывались изменения ткани фимбриального отдела слизистой оболочки маточной трубы и новообразования яичника. Эти корреляции в проведенных ранее исследованиях не учитывались.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на изучении структурного (цитологического и гистологического) материала от 370 пациенток. С помощью доказательных методов получены данные о возможном использовании показателей клеточного состава слизистой оболочки маточной трубы для прогнозирования наличия серозной карциномы высокой степени злокачественности. При этом установлена морфогенетическая связь между гиперпластическими изменениями эндосальпинкса и серозными пограничными опухолями, а также между интраэпителиальными поражениями слизистой оболочки маточной трубы и серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. Проанализирован спектр микроРНК, выделенных из образцов серозных опухолей яичников и фимбриального отдела маточных труб.

С учётом структурных изменений яичников, пациентки с овариальными новообразованиями сформировали две группы: 1) серозные цистаденомы и серозные пограничные опухоли яичников и 2) серозные карциномы яичников высокой степени злокачественности. Такая группировка материала отражает патогенетические особенности развития серозных опухолей и определяет наиболее релевантные микроРНК для диагностической тест-системы.

При изучении переходных зон было показано, что экспрессия маркеров прогениторных клеток наиболее выражена вблизи места соприкосновения двух типов эпителия и достоверно отличается от эпителиоцитов, находящихся за пределами зон перехода. Это позволило автору предположить наличие двух независимых источников происхождения серозных карцином яичника

высокой степени злокачественности, которые отличаются топической локализацией опухоли, однако гистологически и иммунофенотипически идентичны.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как в работе последовательно и логично изложены задачи исследования, которые сопровождаются их решением с использованием комплекса современных методов, достаточным объемом данных для каждой исследуемой группы и количеством групп сравнения, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при обсуждении их с данными современной литературы. Сформулированные автором выводы достоверны и логически вытекают из результатов, полученных в ходе исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором данные о внутриэпителиальных патологических изменениях слизистой оболочки маточной трубы и их связи с морфогенезом серозных опухолей яичника являются фундаментальными, так как установленные особенности возникновения нарушений слизистой оболочки маточной трубы на клеточном и тканевом уровнях послужат основой для разработки новых подходов к эффективной вторичной профилактике и персонализированной терапии пациенток с серозными опухолями яичника.

Важное значение для клинических исследований имеет выявленные автором особенности возможного происхождения серозных карцином яичника. Диссертантом показано наличие потенциальных источников развития идентичных опухолей в разных анатомических структурах (в области фимбриального отдела маточной трубы и параовариальной области). В данном аспекте имеет место подробный гистологический анализ неизменённых зон перехода одного типа эпителия в другой и определение потенциальных клеток-предшественников опухоли, поскольку автор проводит аналогию с другими переходными зонами (эзофаго-гастральной, роговичной, аноректальной, вла-

галищно-эндоцервикальной), что вносит вклад в фундаментальный раздел патологической анатомии. Данный подход имеет мало аналогов в литературе и представляется особо ценным для поиска дополнительных источников происхождения серозных карцином яичников высокой степени злокачественности. Эти данные обосновывают полученные при крупных эпидемиологических исследованиях результаты и лежат в основе разработки адекватных методов вторичной профилактики овариальной карциномы.

Несомненный интерес представляют данные, изложенные в молекулярно-генетическом разделе исследования. Полученные кластеры микроРНК, характерные для серозных цистаденом, пограничных опухолей и серозных карцином яичника высокой степени злокачественности, подтверждают поддерживаемую автором гипотезу морфогенеза серозных опухолей яичника, а также дают основу для разработки диагностической панели для ранней диагностики серозных карцином яичника высокой степени злокачественности.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты исследования используются в практической работе патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, учебном процессе на кафедре патологической анатомии Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Полученные данные о патологических изменениях слизистой оболочки маточной трубы и их связи с морфогенезом серозных опухолей следует включить в курс лекций по патологической анатомии медицинских ВУЗов.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, проведении гистологических, цитологических, иммуногисто- и цитохимических исследований, статистического анализа полученных данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационное исследование Асатуровой А.В. изложено в соответствии со структурой, рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11 2011 «Диссертация и автореферат диссертации», является завершенной, построенной по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком на 253 листах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 95 рисунками. Список использованной литературы включает 448 источников, в том числе 105 отечественных и 343 иностранных публикаций.

В разделе, дающем общую характеристику работы, отражены актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая ценность работы. Отражено личное участие автора.

В обзоре литературы автор проанализировал данные современной научной литературы применительно к цели и задачам своего исследования. Литература, использованная диссертантом, современна, на долю цитируемых отечественных источников, опубликованных за последние 5 лет (2015-2018 гг.), приводится 13%, а из зарубежных – 26% (2015-2019 гг.) Во второй главе подробно отражена характеристика пациенток, включенных в работу, и методы исследования. Спектр методов исследования выбран в соответствии с современными требованиями. Накопленный автором опыт достаточен для объективного анализа результатов исследования. В последующих подглавах третьей главы представлены результаты собственных исследований и их подробное обсуждение. Выводы соответствуют содержанию работы, сформулированной цели и поставленным задачам, являются логическим завершением проведенного исследования. На защиту вынесено пять положений, данные, изложенные в подглавах третьей главы, посвященных результатам собственных исследований, последовательно раскрывает каждое из них. Прин-

ципиальных замечаний по оформлению и сущности диссертационной работы Асатуровой А.В. нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным данным, представленным в диссертации, отражает ее наиболее существенные положения и выводы.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования диссертации в полном объеме представлены в 47 научных работах, в том числе 18 статей опубликованы в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени докторов наук, получено 2 патента РФ на изобретение.

Заключение

Диссертационная работа Асатуровой А.В. «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их связь с морфогенезом серозных опухолей яичника», выполненная при научной консультации д.м.н., профессора Н.И. Кондрикова и академика РАН, д.м.н., профессора Л.В. Адамян, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области морфогенеза серозных опухолей яичника и роли в нем интраэпителиальных изменений слизистой оболочки маточных труб. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии и гинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Асатуровой А.В. соответству-

