

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Раскина Григория Александровича  
на диссертационную работу Асатуровой Александры Вячеславовны  
**«Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения  
слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе  
серозных опухолей яичника»**, представляемую на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук по специальности «патологическая  
анатомия» (14.03.02).

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Асатуровой А.В. посвящена остро актуальной теме – диагностике предраковых поражений и серозного рака яичников, поскольку в настоящее время смертность от данного заболевания остается очень высокой, занимая лидирующие позиции среди злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы по всему миру. Следует особенно отметить, что серозный рак яичников высокой степени злокачественности является наиболее распространенным гистотипом среди злокачественных эпителиальных опухолей, при этом диагностика данных опухолей на ранних этапах возможна лишь в небольшом проценте случаев.

В диссертационной работе Асатуровой А.В. уделяется значительное внимание как диагностическим аспектам, так и фундаментальным вопросам. Так, подробно рассматриваются вопросы патогенеза серозных опухолей яичника, проведено объединение концепций возникновения серозных карцинома яичника из поверхностного эпителия яичника и слизистой оболочки маточной трубы, которые являются в настоящее время самыми распространенными, и каждая из которых имеет ряд веских доказательств. Кроме того, приведены усовершенствованные алгоритмы диагностики внутриэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы и их подробная классификация, которые в настоящее время разработаны недостаточно.

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

В диссертационной работе изложены полученные впервые данные об особенностях клеточного состава слизистой оболочки маточной трубы и экспрессии иммуногистохимических маркеров в эпителиоцитах эндосальпинкса пациенток с серозными опухолями различной степени злокачественности.

В работе впервые проведен анализ с сопоставлением морфологического строения и иммуногистохимических изменений, характерных для слизистой оболочки маточной трубы и гистоархитектоники опухоли яичника, обоснована возможная морфогенетическая связь между ними.

Диссертантом впервые сформулированы гистологические и иммуногистохимические критерии интраэпителиальных изменений слизистой оболочки маточной трубы без и с фенотипическими изменениями эпителиоцитов. Также автором предложена новая прогностическая формула для определения наличия патологических изменений в ткани яичника по клеточному составу маточной трубы, удаленной при оппортунистической сальпингэктомии. Кроме того, в диссертационной работе впервые применен цитологический метод для исследования мазков, полученных из фимбриального отдела маточной трубы, который, совместно с иммуноцитохимическим исследованием, предложен автором для малоинвазивной диагностики внутриэпителиальных изменений эндосальпинкса.

Автором предложена панель микроРНК для ранней диагностики серозных опухолей яичника, при этом выбор набора микроРНК для данной панели впервые был сделан с учетом морфогенетической роли внутриэпителиальных изменений слизистой оболочки маточной трубы в развитии серозных опухолей яичника. Кроме того, в диссертации приведен подробный гистологический анализ параовариальной и парафимбриальной переходных зон с оценкой экспрессии в них маркеров прогениторных клеток, предложена концепция мофrogenеза серозных опухолей с объединением концепций происхождения последних из фимбриального отдела маточной трубы и поверхностного эпителия яичника.

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

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы четко и корректно. Было проведено исследование всего спектра интраэпителиальной патологии эндосальпинкса с использованием всех современных методов морфологического и цитологического исследований. Глубокий статистический анализ с использованием целого ряда необходимых критериев адекватен для достижения поставленной цели работы. Всего в исследование включено 370 больных, при этом все группы, включенные в исследование, состояли из достаточного числа пациенток, группы сравнения подобраны адекватно. В исследовании проанализированы данные, полученные при изучении материала от пациенток с доброкачественными серозными цистаденомами, серозными пограничными опухолями, серозными карциномами высокой степени злокачественности, внеовариальной патологией, что было важным для оценки всего спектра интраэпителиальных изменений эндосальпинкса при эпителиальных опухолях яичника. Группы сравнения для исследования экспрессии микроРНК также были выбраны на основании данных о морфогенетической связи развития серозных опухолей с внутриэпителиальными поражениями слизистой оболочки маточной трубы. Эмбриологический подход применен автором в части изучения парафимбриальной и параовариальной переходных зон и исследовании в этих областях клеток с прогениторными свойствами. Благодаря вышеперечисленному, полученные автором результаты, базирующиеся на значительном объеме данных и глубоком количественном анализе, определили обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении работы автором проведен всесторонний анализ литературы по изучаемой проблеме, рассмотрены разные точки зрения на проблему, проведено сравнение собственных результатов исследования с многочисленными данными литературы. Сформулированные автором выводы достоверны и не противоречат полученным результатам.



### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Данные о связи изменений слизистой оболочки маточных труб с морфогенезом серозных пограничных опухолей и серозных карцином яичника, в также обоснование роли переходных областей в нём имеют фундаментальное значение. Во-первых, подробное исследование гистологического строения слизистой оболочки маточных труб у пациенток с серозными опухолями различной степени злокачественности имеет большую теоретическую значимость, обосновывая общность и различия строения опухолевой ткани и интраэпителиальных изменений в маточной трубе. Во-вторых, полученные данные имеют и широкое практическое применение, автор, на основании результатов диссертационной работы рекомендует гистологические и иммуногистохимические алгоритмы исследования маточной трубы, подтверждая свои наблюдения оценкой воспроизводимости диагнозов. Следует отметить, что автор поддерживает результатами своих наблюдений теорию происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности из эпителия маточной трубы, сформулированную и обоснованную Робертом Курманом и многочисленными его последователями. В то же время, автор демонстрирует, что данная теория нуждается в объединении с другой теорией, сформулированной Нелли Аусперг, о роли прогениторных клеток поверхностного эпителия яичников и переходных зон в области придатков матки в патогенезе данных опухолей. Получив на клиническом материале подтверждение возможности такого пути морфогенеза, автор представляет свое видение одновременного существования нескольких источников происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности, которое является оригинальным и хорошо обоснованным.

Практическая значимость полученных результатов подкрепляется предложенной автором прогностической формулой, использование которой позволяет выявить когорту пациенток, которым после оппортунистической сальпингэктомии требуется особое динамическое наблюдение. Кроме того, в диссертации изложены результаты еще одного исследования, построенного на основании уже полученных в морфологической части работы данных – создание

панели микроРНК для ранней диагностики серозных опухолей. Помимо практического значения (тест-система), полученные данные еще раз подкрепляют предложенную автором концепцию морфогенеза серозных опухолей с молекулярно-биологической точки зрения.

**Личный вклад автора всеобъемлющий.** Асатурова А.В. самостоятельно планировала исследования, ею выполнены гистологическое, цитологическое и иммуногисто- и цитохимическое исследования образцов маточных труб, переходных зон и опухолей яичника. В исследовании применены полностью соответствующие поставленным задачам методы статической обработки. Соискателем самостоятельно проанализировано большое количество отечественных и зарубежных источников литературы, полученные в исследовании данные соотнесены с данными, полученными в проведенных ранее исследованиях, обобщения и выводы соответствуют задачам и полученным результатам исследования.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Результаты, представленные автором в диссертационной работе, касающиеся особенностей внутриэпителиальных изменений/поражений слизистой оболочки маточных труб, а также представленной концепции морфогенеза серозных опухолей яичника необходимо использовать в курсах лекций по гистологии, патологической анатомии, а также гинекологии и онкологии медицинских и биологических Вузов.

#### **Общая оценка диссертационной работы**

Работа написана хорошим литературным языком. Иллюстративный материал представлен высококачественными микрофотографиями, развернутыми таблицами, наглядными графиками. Выводы диссертации корректны, лаконичны и отражают содержание диссертационной работы в полном объеме. Достоверность выводов основана на анализе достаточного объема материала, применении современных, адекватных и информативных методов исследования. Для анализа полученных результатов использованы все

необходимые методы статистической обработки. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования, изложенные в диссертации, полностью отражены в 47 научных работах, из них 18 публикаций в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы работы доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных научных конференциях, отмечены наградами.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы отметить тот факт, что в настоящее время как клинические, так и фундаментальные исследования отмечают серозную карциному высокой степени злокачественности как единое заболевание яичника, маточной трубы и брюшины, предлагая лишь отмечать возможный первичный источник возникновения опухоли. В данной работе название «серозная карцинома высокой степени злокачественности» применяется только к опухоли яичника, что, возможно, было обусловлено концентрацией исследования только на опухолях яичника. Кроме того, следует отметить, что автор, обозначая возможные теории возникновения таких опухолей, практически не упоминает возможность их развития из клеток так называемой вторичной Мюллеровой системы. Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Асатуровой А.В. «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе серозных опухолей яичника», представляемая на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «патологическая анатомия» (14.03.02), выполненная при консультации д.м.н. профессора Кондрикова Н.И. и академика РАН, профессора, д.м.н. Адамян Л.В. 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 патологической анатомии маточной трубы и морфогенеза серозных опухолей яичника.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии, гистологии и онкогинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Асатуровой А.В. соответствует требованиям пп.9 - 14 "Положения о присуждении ученых степеней" ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

доктор медицинских наук, руководитель  
лаборатории иммуногистохимии  
Российского научного центра радиологии и  
хирургических технологий им. акад. А.М.  
Гранова, 14.01.12 – онкология, 14.03.02 –  
патологическая анатомия,  
197758, Санкт-Петербург, поселок  
Песочный, ул. Ленинградская, д. 70  
<https://rncrst.ru/>

Подпись доктора медицинских наук  
Раскина Григория Александровича «заверяю»:

Ученый секретарь

РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова

доктор медицинских наук



Г.А.Раскин

02.06.2021

Бланк О.А.