

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Андреевой Юлии Юрьевны  
на диссертационную работу Асатуровой Александры Вячеславовны  
**«Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения  
слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе  
серозных опухолей яичника»**, представленную на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук по специальности  
14.03.02 - Патологическая анатомия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы, положенной в основу данного диссертационного исследования обусловлена тем, что диагностика и лечение рака яичников, несмотря на многочисленные исследования в данной области в настоящее время не позволяют снизить смертность этих пациентов. Скрининговые программы диагностики рака яичников не являются эффективными, при этом для карцином этой локализации характерно длительное бессимптомное течение и, как следствие, выявляемость преимущественно на III-IV стадиях.

Однако с 2001 г. произошло существенное изменение концепции патогенеза всех эпителиальных опухолей яичника. Было высказано предположение, что основные источники рака яичников лежат за пределами самой ткани яичника и для серозных карцином одним из таких источников является слизистая оболочка маточной трубы. Несмотря на эти данные, алгоритмы диагностики изменений слизистой оболочки маточной трубы разработаны недостаточно, нет детальных рекомендаций для детального гистологического исследования, не разработаны соответствующие диагностические панели, что подтверждает несомненную актуальность диссертационной работы Асатуровой А.В.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Асатуровой А.В., вытекает, во-первых, из проведенного автором детального морфологического исследования изменений/поражений слизистой оболочки маточной трубы у пациенток с

серозными цистаденомами, пограничными опухолями, серозными карциномами высокой степени злокачественности. Сопоставление полученных результатов с данными иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследований позволило комплексно оценить морфологические и иммуногистохимические особенности всего спектра интраэпителиальной патологии слизистой оболочки маточной трубы. Во-вторых, современный математический аппарат статистической обработки, использованный в диссертационной работе, адекватен для достижения поставленной цели работы.

Важно отметить, что были проанализированы данные пациенток с серозными опухолями яичника разной степени злокачественности (доброкачественные, пограничные, злокачественные), что позволило проследить весь спектр изменений слизистой оболочки маточных труб и их связь с морфогенезом таких опухолей. Выбор групп сравнения при изучении экспрессии микроРНК также сделан с учетом патогенетических механизмов развития серозных опухолей, а при изучении переходных зон проанализировано гистологическое строение и иммуногистохимические особенности всех локусов эпителиальной выстилки с учетом развития этих участков в эмбриогенезе.

Выведенная с помощью регрессионного анализа прогностическая формула оценена с помощью показателей специфичности, чувствительности и диагностической эффективности, которые составили 100%, 93% и 98% соответственно. Благодаря выше перечисленному, полученные автором результаты, базирующиеся на большом массиве данных и количественном анализе, определили обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении работы автором проведен глубокий и всесторонний анализ научной литературы по изучаемой проблеме. Проведено критическое сравнение собственных результатов исследования с данными литературы.

Сформулированные автором выводы обоснованы и не противоречат полученным результатам.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных диссертантом положений, выводов и рекомендаций обосновывается большим объемом исследуемого материала (всего в исследование включено 370 больных, при этом каждая исследуемая группа состояла из достаточного количества пациенток, группы сравнения были адекватными). Кроме того, были использованы современные, чувствительные, специфические методы исследования и способы оценки полученных с их помощью результатов (гистологический, иммуногистохимический, иммуноцитохимический, исследование профилей экспрессии микроРНК), а также соответствующие задачам исследования методы статистической обработки. Дизайн исследования получил одобрение Комитета по этике научных исследований. Принимая во внимание совокупность этих данных, достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнения.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций: впервые установлено, что для слизистой оболочки маточных труб пациенток с серозными пограничными опухолями характерно изменение гистоархитектоники складок эндосальпинкса с образованием мелких папиллярных структур, плотным (компактным) расположением складок, наличием псаммомных телец и др., в то время как для слизистой оболочки маточных труб пациенток с серозными карциномами яичника характерны внутриэпителиальные изменения – от клеточной перестройки без фенотипических патологических изменений до развития предраковой патологии. Кроме того, диссертантом впервые предложена прогностическая формула для определения тактики ведения пациенток, которым была проведена оппортунистическая сальпингэктомия на основании изменения

клеточного состава слизистой оболочки маточной трубы и возраста пациенток.

Также автором впервые предложено применение цитологического совместно с иммуногистохимическим методов оценки мазков, полученных из фимбриального отдела маточной трубы для малоинвазивной диагностики интраэпителиальной патологии слизистой оболочки маточной трубы. На основании оценки экспрессии ряда микроРНК автором разработана новая диагностическая панель для неинвазивной диагностики серозных опухолей яичника, а также подведена молекулярно-генетическая основа для поддерживаемой концепции патогенеза серозных опухолей. Кроме того, автором предложен подробный гистологический анализ параовариальной и парафимбриальной переходных зон с оценкой экспрессии в них маркеров прогениторных клеток и обоснованием их роли в патогенезе серозных карцином высокой степени злокачественности.

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

Результаты, представленные автором в диссертационной работе, касающиеся гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточных труб, а также их взаимосвязи с морфогенезом серозных опухолей яичника необходимо использовать в курсах лекций по гистологии, патологической анатомии, а также гинекологии и онкологии медицинских и биологических Вузов. Кроме того, целесообразно включение разработанного алгоритма гистологического исследования маточных труб в клинические рекомендации.

#### **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом**

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

Диссертационная работа изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, состоящего из 448 источников (343

зарубежных и 105 отечественных). Работа написана хорошим литературным языком. Иллюстративный материал представлен микрофотографиями, таблицами, графиками. Выводы диссертации корректны, лаконичны и в полном объеме отражают содержание работы. Достоверность выводов обеспечивается достаточным объемом материала, адекватностью и информативностью использованных методов исследования. Полученные результаты подвергнуты качественной статистической обработке.

Основные положения диссертационной работы, посвященной изучению гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы и морфогенеза серозных опухолей яичника, имеют фундаментальное значение. В диссертационной работе представлена теоретическая значимость результатов исследования: автор, путем сопоставления морфологических и иммуногистохимические результаты, дает обоснование морфогенетической связи между гиперпластическими изменениями эндосальпинкса и серозными пограничными опухолями яичника, а также между интраэпителиальной поражениями слизистой оболочки маточной трубы и серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. С теоретической точки зрения автор поддерживает концепцию одновременного существования нескольких источников происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности, рассматривая в качестве таких источников эпителий фимбриального отдела слизистой оболочки маточной трубы и прогениторные клетки парафимбриальной и параовариальной переходных зон. Данная концепция позволяет нивелировать недостатки предложенных ранее концепций, объединяя их в единое целое.

Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования позволяют сформулировать рекомендации по использованию морфологических и иммунофенотипических критериев для верификации интраэпителиальных поражений и гиперпластических изменений слизистой оболочки маточной трубы.

Также автором, предложена прогностическая формула, применение которой позволяет определить риск развития серозной карциномы высокой степени злокачественности в ткани яичника, что позволяет использовать ее в качестве обоснования оптимизации тактики ведения пациенток после оппортунистической сальпингэктомии.

Предложенная автором панель микроРНК может быть включена в диагностическую тест-систему для ранней дифференциальной диагностики серозных опухолей яичника.

Обоснование автором значения переходных зон в области придатков матки также дает возможность обосновать оптимизацию алгоритма взятия материала маточной трубы для гистологического исследования.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования, изложенные в диссертации, с достаточной полнотой отражены в 47 научных работах, из них 18 публикаций в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы работы доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

### **Заключение**

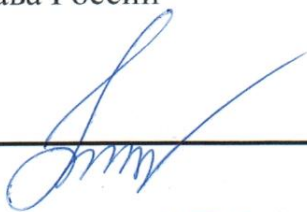
Диссертационная работа Асатуровой А.В. «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе серозных опухолей яичника», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия, выполненная при консультации д.м.н. профессора Кондрикова Н.И. и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Адамян Л.В., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения,

совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы в области 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, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент  
Андреева Юлия Юрьевна  
Доктор медицинских наук  
(14.03.02 – патологическая анатомия)  
Профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



08.06.2020г.

Подпись доктора Медицинских наук Андреевой Юлии Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



Савченко Л.М.

125993, Москва, Баррикадная улица  
д. 2/1 стр. 1, +7 (495) 680-05-99  
[julandr@list.ru](mailto:julandr@list.ru)