

### **ОТЗЫВ**

на автореферат 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

#### **Актуальность**

В структуре многообразных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, рак яичников занимает лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по смертности в странах Европы, США и России. Следует подчеркнуть, что, невзирая на кардинальное изменение представлений о патогенезе рака яичников, которое произошла в первое десятилетие XXI века, смертности от рака яичников практически не снизилась. Это, в частности, обусловлено отсутствием эффективных программ скрининга и ранней диагностики рака яичников, выявлением заболевания на поздних стадиях, отсутствием специфических для него клинических признаков. Была убедительно показана гистологическая и клиническая гетерогенность рака яичников, и наибольшее значение среди его подтипов имеет серозная карцинома высокой степени злокачественности – наиболее распространенный подтип, который выявляют преимущественно на поздних стадиях и который является причиной наибольшего числа смертельных исходов заболевания. Этот подтип, как полагает ряд авторов, также имеет внутритиповую гетерогенность, которая выражается в том числе в источнике происхождения опухоли, среди которых выделяют эпителий маточной трубы и поверхностный эпителий яичника. В то же время профиль экспрессии определенных микроРНК, маркеров прогениторных стволовых клеток в переходных областях, в покровном эпителии яичника и слизистой оболочке фимбриального маточной трубы изучен недостаточно. Классификация внутриэпителиальных патологических изменений/поражений маточной трубы разработана не полностью, а критерии ее требуют уточнения и расширения. Многие из этих вопросов в данной диссертационной работе затрагивает и решает автор.

### **Научная новизна**

Впервые автором проведено всеохватывающее исследование гистологических и иммуногистохимических особенностей эпителия слизистой оболочки маточных труб у пациенток с серозными цистаденомами, серозными пограничными опухолями, серозными карциномами высокой степени злокачественности: выделены гиперпластические изменения эндосальпинкса, интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы без и с фенотипическими изменениями эпителиоцитов. Особое внимание уделено перераспределению секреторных и реснитчатых клеток эпителий маточной трубы на ранних этапах патогенеза серозных трубных интраэпителиальных карцином. Основываясь на регрессионном анализе коротких участков непрерывно расположенных секреторных клеток предложена прогностическая формула для вычисления вероятности сопутствующей серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности. Определен диапазон патологических изменений слизистой оболочки маточной трубы, наиболее присущий каждому из гистологических типов серозных опухолей яичника. Кроме того, автором получены сведения об экспрессии наиболее значимых мкРНК в тканях фимбриального отдела маточных труб и серозных опухолей яичников, получены данные, отражающие кластеризацию доброкачественных и пограничных опухолей отдельно от серозных карцином высокой степени злокачественности, что подтверждает поддерживаемую автором гипотезу морфогенеза серозных опухолей и является основой для разработки тест-системы. Впервые проведено подробное изучение параовариальной и парафимбриальной переходных зон. Охарактеризовано не только гистологическое строение этих зон, но и особенности экспрессии и распределения клеток, экспрессирующих маркеры прогениторных клеток – белков LGR5, NANOG, Oct4 и LHX9. Автор отмечает более высокую экспрессию почти всех изученных маркеров в данных зонах соприкосновения двух типов эпителия, проведена параллель данных зон с другими переходными зонами (пищевод, шейка матки, роговица и др.) – «горячими точками канцерогенеза». Таким образом автор рассматривает параовариальную и парафимбриальную переходные зоны в качестве независимых источников происхождения серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности, в связи с чем формируются топические особенности локализации серозных карцином высокой степени злокачественности.

### **Научно-практическая значимость.**

Полученные в отношении различных интраэпителиальных изменений и поражений эндосальпинкса данные гистологических и иммуногистохимических особенностей предложенные расширенные критерии для увеличения воспроизводимости и точности диагнозов. Предложенная формула

прогнозирования риска развития серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности позволит выявить серозную карциному у пациенток, которые подвергаются хирургическому вмешательству по поводу доброкачественных поражений органов репродуктивной системы, модифицировать тактику ведения таких пациенток. На основании данных исследования экспрессии микроРНК получены молекулярные портреты фимбриального отдела маточной трубы у пациенток с внеовариальной патологией, серозными опухолями различной степени злокачественности, проведена соответствующая кластеризация сна основании построения корреляционной матрицы и предложена панель для создания тест-системы ранней неинвазивной диагностики. С учетом полученных данных о морфологии и иммуногистохимических особенностях трубно-овариальной переходной области разработан алгоритм морфологического исследования маточной трубы, обоснованы два независимых источника происхождения идентичных серозных карцином высокой степени злокачественности, что позволило объединить теории морфогенеза данных опухолей, доказательства которых были представлены ранее в мировой литературе.

Автореферат в полном объеме отражает полученные результаты исследования, проведенные на современном уровне с использованием комплекса методов. Выводы логичны, не противоречат полученным результатам. По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, 18 статей из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по работе не имею.

Таким образом, диссертационная работа Асагуровой Александры Вячеславовны на тему «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их связь с морфогенезом серозных опухолей яичника», представленная на ученой соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлены особенности морфогенеза серозных опухолей яичника, охарактеризован весь спектр интраэпителиальных изменений слизистой оболочки маточной трубы, представлена прогностическая формула для серозной карциномы высокой степени злокачественности и панель микроРНК для ранней диагностики рака яичников, обоснована роль переходных параовариальной и парафимбриальной зон в морфогенезе серозных карцином высокой степени злокачественности, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области патогенеза серозных опухолей яичника. Полученные в диссертации данные

