

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 25 июня 2020 г. № 11

о присуждении Асатуровой Александре Вячеславовне, гражданке
Российской Федерации ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их связь с морфогенезом серозных опухолей яичника» по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия принята к защите 13 февраля 2020 года протокол №1 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации www.morfolhum.ru, созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Асатурова Александра Вячеславовна 1983 года рождения. В 2006 году окончила лечебный факультет Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в 2008 году – клиническую ординатуру на кафедре патологической анатомии ФГПО врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В 2011 году А.В. Асатурова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Современные подходы к диагностике гиперпластических изменений и предраковых состояний эндометрия на основании молекулярно-биологических исследований» по специальности патологическая анатомия (14.03.02) в диссертационном совете Д 001.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3). Работает в должности заведующей 1-го

патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Диссертация выполнена на базе 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Научные консультанты: 1. Кондриков Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, консультант патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии». 2. Адамян Лейла Вагоевна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ по научной работе, руководитель гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И. Кулакова МЗ РФ.

Официальные оппоненты: 1. Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 2. Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова. 3. Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена филиала ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» МЗ РФ, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дала положительное заключение, подписанное профессором кафедры патологической анатомии д.м.н., Казачковым Е.Л., в котором указано, что диссертация Асатуровой А.В. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (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 ученой степени доктора медицинских наук.

Соискатель имеет 102 опубликованных научных работы, в том числе 47 – по теме диссертации, из них 18 работ опубликованы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 29 публикаций в материалах научных конференций. 6 публикации по теме диссертации написаны без соавторов, 41 – в соавторстве, в 35 из них соискатель является первым автором, общий объем публикаций 1116 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Асатурова А.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Санникова М.В., Хабас Г.Н. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений слизистой оболочки маточной трубы при эпителиальных опухолях яичника. Архив патологии. 2016. – № 2 (78). – С. 3-9;
2. Асатурова А.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В., Хабас Г.Н. Трубно-перитонеальная переходная зона: морфологические и иммуногистохимические особенности, роль в патогенезе карцином тазовой области. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016. – № 1 (17). – С. 11-17;
3. Асатурова А.В., Адамян Л.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Санникова М.В., Хабас Г.Н., Кондриков Н.И. Применение p16, laminin-gamma1 и stathmin1 в качестве дополнительных иммуногистохимических маркеров для диагностики серозной трубной интраэпителиальной карциномы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. – №1. – С.8-12;
4. Асатурова А.В., Адамян Л.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Хабас Г.Н., Санникова М.В. Диагностика серозной карциномы яичника высокой

- степени злокачественности по изменению клеточного состава эпителия маточной трубы. *Акушерство и гинекология*. 2017. – №6. – С.83-90;
5. Асатурова А.В., Л.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В., Хабас Г.Н., Санникова М.В. Экспансия секреторных клеток на ранних этапах патогенеза серозных карцином яичника. *Архив патологии*. 2017. – №3 (79). – 10-18;
 6. Асатурова А.В., Санникова М.В., Хабас Г.Н., Тимофеева А.В. Метод жидкостной цитологии для диагностики предраковых поражений маточной трубы при опухолях яичников. *Акушерство и гинекология*. 2017. – №5. – С.104-112;
 7. Асатурова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. *Злокачественные опухоли*. 2019. – №3s1(9). – С 9-14.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На автореферат поступили отзывы от доктора медицинских наук, руководителя патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Бариновой И.В., от доктора медицинский наук, профессора кафедры патологической анатомии ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ Вторушина С.В., от доктора медицинских наук, профессора, врача-патологоанатома ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России Дубовой Е.А., от доктора медицинских наук, профессора, врача-патологоанатома патологоанатомического отделения, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ Непомнящей Е.М. 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 на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают полученные результаты.

Выбор ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ в качестве ведущей организации обоснован тем, что на кафедре патологической анатомии в течение многих лет проводятся исследования патоморфологических изменений органов женской репродуктивной системы, изучение экспрессии различных иммуногистохимических маркеров в дифференциальной диагностике опухолевых и опухолеподобных изменений шейки матки, эндометрия, яичников.

Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, является автором публикаций по вопросам патогенеза, дифференциальной диагностики серозных карцином яичника и маточной трубы, экспертом в области иммунофенотипирования опухолей женской репродуктивной системы, автором соответствующих оригинальных статей, практических рекомендаций и пособий; 2. Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии СПбГУ, руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова занимается изучением патогенеза и морфологической диагностики опухолей яичников различных гистотипов, что отражено в многочисленных публикациях в ведущих российских журналах. 3. Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена филиала ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» МЗ РФ в течение многих лет является одним из ведущих

ученых в области клинической цитологии и патоморфологии опухолей женской репродуктивной системы и молочной железы, что является ее основной областью научных интересов и отражено в многочисленных оригинальных публикациях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная концепция о морфогенезе серозных опухолей яичников, источником развития которых являются прогениторные клетки парафимбриальной и параовариальной переходных зон; **охарактеризованы** морфологические и иммуногистохимические особенности патологических изменений слизистой оболочки маточных труб у пациенток с серозными опухолями яичника в сравнении с внеовариальной патологией и установлены их морфологические критерии. Показано, что для серозных пограничных опухолей яичника характерны гиперпластические изменения эндосальпинкса, а для серозных карцином яичника высокой степени злокачественности – интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточных труб; получены оригинальные данные об экспрессии мкРНК в тканях фимбриального отдела маточных труб, а также серозных опухолей яичников различной степени злокачественности; установлено, что серозные пограничные опухоли имеют 24,2% общих мкРНК с серозными доброкачественными опухолями и 6,3% общих мкРНК с серозными карциномами высокой степени злокачественности; **показано,** что необходимо выделять гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы, сопровождающиеся и не сопровождающиеся фенотипическими изменениями эпителиоцитов; что серозные цистаденомы и серозные пограничные опухоли имеют отличный от серозных карцином высокой степени злокачественности профиль мкРНК, что может быть использовано для неинвазивной дифференциальной диагностики. В переходных зонах придатков матки увеличено количество клеток, позитивных в отношении маркеров прогениторных клеток – белков LGR5, NANOG, Oct4 и LHX9, это определяет их потенциальную уязвимость для

мутагенных воздействий, и они могут рассматриваться в качестве источников происхождения серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности; **доказана** связь изменений слизистой оболочки маточной трубы с морфогенезом серозных опухолей яичника и возможность возникновения идентичных морфологически и молекулярно-биологически серозных опухолей высокой степени злокачественности из различных источников.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что установлена морфогенетическая взаимосвязь между гиперпластическими изменениями эндосальпинкса и серозными пограничными опухолями яичника, а также между интраэпителиальными поражениями слизистой оболочки маточной трубы и серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. Источником происхождения последних являются прогениторные клетки параовариальной и парафимбриальной переходных зон. Полученные результаты обосновывают морфогенез серозных доброкачественных и пограничных опухолей яичника, а также серозных карцином высокой степени злокачественности, их целесообразно использовать для разработки критериев диагностики гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых исследований гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы с помощью гистологического, цитологического, иммуногисто- и цитохимического методы, анализа профиля экспрессии мкРНК, статистического анализа, позволивших детально изучить не только структурные изменения слизистой оболочки маточной трубы, но и показать взаимосвязь последних с развитием серозных опухолей яичника.. **Изложены доказательства** морфогенетической связи между гиперпластическими

изменениями слизистой оболочки маточной трубы и развитием серозных пограничных опухолей, а также между развитием интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы и развитием серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. **Представлены доказательства того,** что использование параметров изменений клеточного состава слизистой оболочки маточной трубы и показателей возраста больной имеет прогностическое значение в отношении наличия у пациентки серозной карциномы высокой степени злокачественности. Жидкостную цитологию и иммуноцитохимию следует использовать для диагностики гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы. **Установлено,** что панель, состоящая из мкРНК miR-16-5p, hsa-miR-425-5p, hsa-miR17-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-30d5p и hsa-miR-93-5p может быть использована для ранней дифференциальной диагностики доброкачественных серозных цистаденом/пограничных опухолей яичника и серозных карцином высокой степени злокачественности. **Выявлено,** что в участках перехода одного типа эпителия в другой в области придатков матки – парафимбриальная и параовариальная переходная зоны, количество прогениторных клеток выше, чем за их пределами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что с учетом полученных данных разработан морфологический алгоритм диагностики гиперпластических изменений эндосальпинкса и трехэтапный алгоритм диагностики STIC. Для диагностики гиперпластических изменений эндосальпинкса и интраэпителиальных поражений без фенотипических изменений эпителиоцитов с показателем воспроизводимости диагнозов $>0,7$ не требуется применение иммуногистохимических маркеров, а для диагностики STIC – необходима оценка экспрессии белков p53 и Ki-67, а при сомнительной/пограничной экспрессии последних – оценка экспрессии p16/laminin-gamam1/stathmin1. Установлены возможности цитологического и иммуноцитохимического методов исследования в качестве малоинвазивного способа диагностики

патологических изменений слизистой оболочки маточной трубы, на основании которых выделены критерии цитологической диагностики STIC. Предложена формула для прогнозирования риска развития серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности, позволяющая с высокой достоверностью определить наличие серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности, что имеет важное значение для определения тактики лечения женщин репродуктивного возраста при оппортунистической сальпингэктомии. На основе молекулярных особенностей тканей фимбриального отдела маточных труб и серозных опухолей яичника с помощью профиля экспрессии мкРНК генов предложена диагностическая панель для неинвазивной диагностики этих опухолей. Научные факты, представленные в работе, могут быть использованы для модификации алгоритмов взятия материала для гистологического и иммуногистохимического исследований.

Оценка достоверности результатов работы выявила, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными данными. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Для решения поставленных задач автором использован комплекс адекватных современных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов, обоснованность выводов обеспечивается достаточным количеством исследованного материала, использованием современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных данных, критической оценкой результатов исследования при сравнении с данными современной научной литературы. Теория построена на известных данных о том, что предраковые поражения слизистой оболочки маточной трубы являются непосредственными предшественниками серозных карцином высокой степени злокачественности, однако в ряде случаев используемые для доказательства данной концепции факты не находят отражения в конкретном гистологическом материале, литературные сведения не дают комплексного систематизированного представления о возможных

дополнительных источниках происхождения этих опухолей, что позволило бы объяснить их возникновение в тех случаях, когда роль слизистой оболочки маточной трубы не удастся выявить доступными методами. **Идея исследования базируется** на анализе литературных данных о более высоком содержании прогениторных клеток в области перехода одного типа эпителия в другой, что позволило автору исследования экстраполировать данные наблюдения на интересующую топическую область придатков матки и переходы поверхностного эпителия яичника в мезотелий и слизистую оболочку фимбриального отдела маточной трубы. **Использовано сравнение** собственных результатов с данными научной литературы по вопросу изучения морфогенеза серозных опухолей яичника, фенотипа и иммунофенотипа слизистой оболочки маточной трубы, поверхностного эпителия яичника и переходных областей придатков матки. **Установлено совпадение с данными литературы части полученных результатов** исследования о морфологических изменениях слизистой оболочки маточной трубы при пограничных серозных опухолях яичника и серозных карциномах высокой степени злокачественности в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным. **Использованы представительные выборки** наблюдений пациенток с различными опухолями яичника и внеовариальной патологией с изучением фрагментов маточной трубы, переходных областей и ткани опухоли, современные методы иммуногисто – и цитохимического анализа, оценка профилей экспрессии мкРНК и статистической обработки материала, что позволило детально охарактеризовать структурные изменения слизистой оболочки маточной трубы и обосновать морфогенетическую связь последних с серозными опухолями яичника.

Личный вклад соискателя состоит в: планировании исследования, постановке цели и задач, выборе методов исследования и подборе адекватных маркеров, проведении гистологического, иммуногисто – и цитохимического исследований, анализе и обобщении данных, статистической обработке,

личном участии в апробации результатов исследования, подготовке публикаций.

На заседании 25 июня 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Асатуровой А.В. ученую степень доктора 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 совета, проголосовали: за - 18, против - 0, недействительных бюллетеней –нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01
профессор, д.м.н.

Л.М. Михалева

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01
д.б.н.

«26» июня 2020 г.



А.М. Косырева