

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «27» мая 2021 г. № 6

о присуждении Пацап Ольге Игоревне, гражданке Российской Федерации  
ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологические особенности и  
диагностические маркеры неопластической трансформации  
доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника» по  
специальностям 14.03.02 – патологическая анатомия и 14.01.01 – акушерство  
и гинекология принята к защите 24 марта 2021 года протокол №4  
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](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии  
с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Пацап Ольга Игоревна, в 2008 г. с отличием окончила  
лечебный факультет, русско-английское отделение, ГОУ ВПО  
«Нижегородскую государственную медицинскую академию Росздрава» по  
специальности «Лечебное дело», с 2008 по 2010 гг. проходила ординатуру по  
специальности «Патологическая анатомия» на базе кафедры патологической  
анатомии ГОУ ВПО «НижГМА Росздрава». В настоящее время Пацап О.И.  
работает заведующим патологоанатомическим отделением ФГБУ  
«Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. В 2019 г.  
Пацап О.И. была прикреплена к ФГБНУ «НИИ морфологии человека» для  
работы над кандидатской диссертацией. Диссертация выполнена в

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Научные руководители:** Михалева Людмила Михайловна, профессор, доктор медицинских наук, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Давыдов Александр Ильгизирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета).

**Официальные оппоненты:** 1. Барина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО «МОНИАГ»). 2. Дубинская Екатерина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА), город Москва, в положительном отзыве, подписанном Забозлаевым Федором Георгиевичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующим патологоанатомическим отделением и Кедровой Анной Генриховной,

доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, указала, что диссертация Пацап О.И. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и 14.01.01 – акушерство и гинекология, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 7 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, из них 5 статей в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 2 публикации – в материалах конференций. 5 работ написаны в соавторстве, в одной из них соискатель является первым автором. Общий объем публикаций 48 страниц.

**Наиболее значимые работы:**

1. Patsap O.I. Novel clinical and morphological predictors of malignancy in patients with ovarian endometrioid cysts. / Mikhaleva L.M., Patsap O.I., Bezuglova T.V., Davydov A.I., Aliev G.M. // Clinical and experimental morphology. - 2021 - № 10(1). - С.21-31. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.21-31.

2. Пацап О.И. К вопросу о маркерах ранней детекции эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. / Давыдов А.И., Михалева Л.М., Пацап О.И. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 142–146. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-142-146

3. Пацап О.И. Эндометриоз яичников: форма генитального эндометриоза или отдельная нозологическая единица? / Давыдов А.И., Михалева Л.М., Таирова М.Б., Пацап О.И. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(5): 5–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-5-12

4. Пацап. О.И. Роль цитологического исследования при склеротерапии эндометриом яичников / О.И. Пацап, М.Б. Таирова, А.И. Давыдов, Л.М. Михалева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. - Т. 19, № 2. - С. 5-10.

5. Patsap OI Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. / Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, Mikhaylenko EV, Nikolenko VN, Neganova ME, Klochkov SG, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. // Advances in Therapy. - 2020 -37(6). - P.2580-2603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5

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

**На автореферат поступили отзывы:** 1. От доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва) **Паниной О.Б.**, 2. от доктора медицинских наук, профессора, врача-патологоанатома патологоанатомического отделения ФГБУ Ростовского научно-исследовательского онкологического института МЗ РФ (Ростов-на-Дону) **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 в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

**Выбор ведущей организации обоснован** тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в течение

многих лет является одним из ведущих учреждений по разработке инновационных методов, как в области диагностики - патологической анатомии, так и в области методов лечения – акушерства и гинекологии. **Выбор официальных оппонентов обоснован** тем, что **Барина Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО «МОНИИАГ») является одним из ведущих специалистов в области патологической анатомии акушерской и гинекологической патологии, в течение многих лет преподает патологическую анатомию женской репродуктивной системы на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ (РМАНПО); **Дубинская Екатерина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» является ведущим специалистом в области хирургического лечения эндометриоза, в том числе и эндометриоза яичников.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о патогенетической связи эндометриоза как с эндометриоидными и светлоклеточными карциномами яичников, так и с серозными карциномами, при этом отмечается серозная дифференцировка клеток эпителия доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника.

**Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:**

- появление серозной дифференцировки эпителия в доброкачественных эндометриоидных кистозных образованиях яичника напрямую коррелирует с многократным повышением уровня сывороточного СА 125;
- на основании иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей выделены два типа изменений в эпителии эндометриоидных кистозных образований яичника: изменения по типу серозной дифференцировки low-grade и high-grade, что может свидетельствовать о морфогенетической связи с карциномами яичника;
- серозная дифференцировка эпителия доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника по типу low-grade характеризуется наличием положительной ядерной экспрессии WT1, p53-wild-type, *ARID1A*(BAF250a) и отсутствием мутации протоонкогена *KRAS*;
- серозная дифференцировка эпителия по типу high-grade характеризуется положительной ядерной экспрессией WT1, p53-mutant-type, *ARID1A*(BAF250a) и мутацией гена *KRAS*.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования:** патоморфологические, иммуногистохимические, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, морфометрическое исследование; проведены анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных.

**Изложены** доказательства того, что экспрессия серозных маркеров в эпителии доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника при нормальном и повышенном уровне достоверно различается.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** обосновывается тем, что на основании проведенного исследования разработан алгоритм обследования и лечения, в котором пациенткам с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника необходимо проводить диагностику сывороточного онкомаркера СА 125, а в случае его повышения свыше 60 МЕ/мл показано проведение хирургического лечения в объеме цистэктомии с последующим комплексным

патологоанатомическим исследованием операционного материала в сочетании с иммуногистохимическим маркированием с использованием панели антител: WT1, p53, *ARID1A*(BAF250a) и молекулярно-генетическим исследованием мутации гена *KRAS*.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: аппараты для гистологической проводки и заключения в гистомикс Tissue-Tek VIP5Jr (Sakura, США), микротом MicromHM340E (Thermo Scientific, США); микроскопы LeicaDM1000 (Leica Microsystems, Германия), программное обеспечение ImageScopeM (Leica Microsystems, Германия); иммуностейнер Bond (Leica Microsystems, Германия), гомогенизатор TissueLyser LT (QIAGEN, Германия), центрифуга Eppendorf Mini Spin Plus («Eppendorf», Германия), Real-Time амплификатор DTprime (ДНК-Технология, Россия). Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0.

**Теория исследования построена на известных данных** о том, при эндометриозе яичников может многократно повышаться сывороточный онкомаркер СА 125, но при этом отсутствует злокачественное новообразование яичника; **идея базируется** на поиске морфологического субстрата такого повышения сывороточного онкомаркера СА 125 при исследовании операционного материала доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника и связи с возможной неопластической трансформацией. **Использовано** сравнение собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной морфологическому, биохимическому и молекулярно-биологическому изучению патогенеза эндометриоза яичников и других локализаций. Установлено совпадение части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой

тематике, в частности о том, что эндометриоз связан со злокачественными опухолями яичника, имеет общие иммунофенотипы и молекулярно-биологические нарушения. Используются репрезентативные группы пациентов, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в:** анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении эксперимента, обработке и анализе результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 27 мая 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Пацап О.И. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и 14.01.01 – акушерство и гинекология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 5 докторов наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и 3 доктора наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, из 24 человек, входящего в состав совета, проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя диссертационного совета Д 001.004.01

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

д.б.н.

А.М. Косырева

« 28 » мая 2021

