

# **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук

Тертычного Александра Семеновича

на диссертацию Маслёнкиной Ксении Сергеевны на тему:

«Морфологическая неоднородность и иммуногистохимические особенности

пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода

при оценке потенциала малигнизации»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия

## **Актуальность темы диссертации**

Во всем мире отмечается рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, который происходит параллельно с повышением распространенности ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – двух основных факторов риска этого заболевания. В отдельных популяциях частота выявления ГЭРБ составляет до 20% от взрослого населения. Пищевод Барретта является осложнением длительно текущей ГЭРБ и предраковым заболеванием для аденокарциномы пищевода, что определяет актуальность изучения патоморфологических особенностей пищевода Барретта и особенно – патоморфологических особенностей и иммуногистохимического профиля дисплазии на фоне пищевода Барретта. Патоморфологическая диагностика дисплазии при пищеводе Барретта позволяет выявить пациентов с повышенным риском развития аденокарциномы и провести этой группе пациентов эндоскопическое лечение в рамках программы канцеропревенции при пищеводе Барретта. В то же время патоморфологическая диагностика дисплазии на фоне пищевода Барретта трудна и вызывает большие разногласия у специалистов. Поэтому разработка панели иммуногистохимических маркеров с целью для уточнения наличия и степени дисплазии, является чрезвычайно актуальной задачей.

## **Научная новизна результатов проведенного исследования**

В диссертационном исследовании Маслёнкиной К.С. впервые получена прямая корреляционная связь между различными морфометрическими показателями бокаловидных клеток и длиной сегмента метаплазии при пищеводе Барретта без дисплазии. Наибольшее значение корреляционной связи

получено между общим числом бокаловидных клеток и длиной сегмента метаплазии, таким образом, этот морфометрический показатель лучше всего отражает процесс адаптации слизистой оболочки пищевода к длительному воздействию кислотного и желчного рефлюкса. В то же время, отсутствие корреляционной связи между морфометрическими показателями бокаловидных клеток и длиной сегмента метаплазии при пищеводе Барретта с дисплазией и связь именно низких показателей бокаловидных клеток с наличием дисплазии указывает на произошедшее нарушение механизмов адаптации, повлекшее за собой запуск цепочки событий канцерогенеза.

Автором охарактеризована патоморфологическая картина и имmunогистохимический профиль экспрессии маркеров желудочной и кишечной дифференцировки при двух типах дисплазии – фовеолярном и кишечном.

Автором показаны значимые различия в экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, Ki67, cyclin D1,  $\beta$ -catenin и AMACR у пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии, с low-grade дисплазией и high-grade дисплазией, что имеет большое значение для уточняющей диагностики дисплазии при пищеводе Барретта.

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

Автором проведен глубокий и тщательный анализ научной литературы, который позволил сформулировать существующую научную проблему, решение которой легло в основу данной работы. Цель исследования сформулирована четко и ясно. Для решения поставленных задач был использован комплекс современных методов, включая гистологическое, гистохимическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование. Высокая достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом данных для каждой исследуемой группы и количеством групп сравнения, а также адекватным применением методов статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы результатами проведенного исследования.

## **Значимость полученных автором результатов для науки и практической медицины**

Основные положения и выводы диссертационной работы позволяют развивать и дополнять теоретические представления о механизмах развития дисплазии при пищеводе Барретта. В том числе, связь дисплазии при пищеводе Барретта с низкими морфометрическими показателями бокаловидных клеток позволяет выявить пациентов с повышенным риском неопластической прогрессии.

Наличие двух путей канцерогенеза в дистальном отделе пищевода вытекает из существования двух разных фенотипов дисплазии со своими патоморфологическими особенностями и паттернами экспрессии маркеров желудочной и кишечной дифференцировки. Интересно, что выявление того или иного типа дисплазии было связано с морфометрическими показателями бокаловидных клеток. Фовеолярный тип дисплазии был диагностирован при отсутствии или при наличии единичных бокаловидных клеток, а кишечный тип дисплазии определялся при низкой и высокой плотности бокаловидных клеток. В то же время, автором показано, что преобладающим по частоте является кишечный тип дисплазии в соответствии с традиционной парадигмой развития дисплазии и adenокарциномы пищевода на фоне пищевода Барретта, а не цилиндроклеточной метаплазии, которой в канцерогенезе отводится минимальная роль.

Предложенная панель имmunогистохимических реакций для уточнения наличия и степени дисплазии представляет большую научную и практическую ценность, т.к. проясняет механизмы развития дисплазии и помогает оптимизировать оценку наличия и степени дисплазии в биоптатах при пищеводе Барретта.

Личный вклад автора заключался в сборе материала, проведении гистологического и гистохимического исследований биоптатов с пищеводом Барретта и цилиндроклеточной метаплазией пищевода, в проведении морфометрического анализа морфометрических показателей бокаловидных клеток, а также анализа иммуногистохимических реакций с 9 антителами у

пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии, с low-grade и high-grade дисплазией, в осуществлении статистического анализа полученных результатов и сопоставлении их с данными научной литературы.

Диссертационное исследование построено по традиционной схеме и представлено на 182 страницах машинописного текста. Обзор литературы включает 328 российских и зарубежных источников и дает полное представление о современном состоянии исследуемой проблемы. Работа иллюстрирована 69 рисунками, большинство из которых представлено микрофотографиями хорошего качества, наглядно демонстрирующими патоморфологическую картину и иммуногистохимический профиль пищевода Барретта при отсутствии и наличии дисплазии. В работе также представлено 16 таблиц со сравнительным анализом данных.

Автореферат и публикации содержат в полной мере основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в базу Scopus и 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. Результаты исследования представлены на 7 российских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

## **Заключение**

Диссертация К.С. Маслёнкиной является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований успешно решена актуальная научная задача – представлена патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода в условиях наличия и отсутствия дисплазии. Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, гастроэнтерологии и онкологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, логике изложения и достоверности полученных результатов диссертация К.С. Маслёнкиной соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.02 – патологическая анатомия,  
профессор кафедры патологической анатомии  
имени А.И. Струкова  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (ФГАОУ ВО  
ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)),  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 1  
+7 (495) 708-3762, +7 (495) 708-3765,  
+7 (499) 248-7500

А.С. Тертычный

31 августа 2018

Данные об оппоненте:

Тертычный Александр Семенович, доктор медицинских наук по специальности  
14.03.02 – патологическая анатомия,  
профессор кафедры патологической анатомии имени А.И. Струкова  
ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 1  
+79169733464, atertychnyy@yandex.ru

Подпись А.С. Тертычного заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
ПМГМУ им. И.М. Сеченова,  
доктор медицинских наук



1800 г. О.Н. Воскресенская