

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» д. м. н. профессор, член-корреспондент РАН
А.А. Костин

« 18 » октября 2021г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Вандышевой Росицы Андреевны, на тему «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Актуальность диссертационной темы

Диссертационное исследование Р.А. Вандышевой посвящено актуальной проблеме: изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей предраковых поражений толстой кишки, а именно зубчатых поражений толстой кишки. Известно, что около 30% от всех колоректальных раков развивается в результате малигнизации зубчатых поражений толстой кишки. Большая часть из них располагаются в правых отделах толстой кишки, что нередко вызывает трудности для их ранней диагностики. Малые размеры и плоский или слегка приподнятый макроскопический вид зубчатых поражений толстой кишки приводит нередко к их недооценке при проведении колоноскопии, что сопровождается также затрудняющей объективной патоморфологической диагностикой.

Оценка зубчатых поражений толстой кишки основывается на верной патоморфологической диагностике. В настоящее время существуют критерии для

каждого из типов зубчатых поражений, описанные в классификации ВОЗ в 2019 году. Однако не всегда удается верно верифицировать тип зубчатых поражений и часто их диагностируют как гиперпластические полипы. Поэтому актуальным вопросом является разработка дифференциальной диагностики зубчатых поражений толстой кишки с помощью панели антител для иммуногистохимического исследования.

По имеющимся данным зубчатый путь канцерогенеза до конца не изучен. Ведущую роль в нем занимает мутация гена *BRAF*, реже гена *KRAS*. При этом сидячие зубчатые поражения и гиперпластические полипы чаще имеют мутацию гена *BRAF*, а традиционные зубчатые аденоны – гена *KRAS*. В тоже время, считается что наличие мутации гена *BRAF* сочетается с правосторонней локализацией опухоли, в отличие от гена *KRAS*. Для зубчатых поражений характерно появление признаков микросателлитной нестабильности, что не встречается в большинстве доброкачественных новообразований толстой кишки. Последнее время предполагается роль соматической мутации гена *NRAS* в развитии колоректального рака. Поэтому определение клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей зубчатых поражений толстой кишки имеет несомненную актуальность в настоящее время.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Автором на большом числе наблюдений получены клинико-морфологические особенности каждого типа зубчатых поражений толстой кишки. В результате исследования автором представлены достоверные различия в размерах каждого типа зубчатых поражений. Так, показано, что самыми небольшими образованиями (в среднем имеющие размер 6,2 мм) являются гиперпластические полипы, а самыми крупными – традиционные зубчатые аденоны. Сидячие зубчатые поражения имеют достоверно больший размер, чем гиперпластические полипы, но не превышает в среднем 1 см (8,2 мм). Показаны различия и по локализации зубчатых поражений и их типа, согласно эндоскопической классификации. Р.А. Вандышева полноценно охарактеризовала

клинические данные, что позволяет врачам-эндоскопистам на этапе колоноскопии выбрать правильную тактику лечения пациента.

Впервые предложена дифференциально-диагностическая панель иммуногистохимических маркеров для определения типа зубчатых поражений толстой кишки, включающая антитела к MUC2, MUC5AC, MUC6, Ki67 и CK20. Полученные особенности фенотипа были охарактеризованы с учетом имеющихся молекулярно-генетических нарушений. Результаты молекулярно-генетического исследования вносят весомый вклад в понимание зубчатого пути канцерогенеза.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как в основе диссертационной работы Р.А. Вандышевой лежат клинико-морфологические исследования 481 наблюдения зубчатых поражений толстой кишки, полученных от 353 пациентов. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование проведено на 69 образцах зубчатых поражений толстой кишки, а также комплексно изучены два клинических наблюдения с зубчатыми поражениями червеобразного отростка. Иммуногистохимическая панель включает 9 маркеров, 5 из которых направлены на изучение фенотипа, 4 – на определение микросателлитной нестабильности. Молекулярно-генетическое исследование было проведено с помощью ПЦР в режиме реального времени и включала определение мутаций генов *BRAF*, *KRAS* и *NRAS*. Достоверность полученных результатов подтверждается корректно подобранными методами статистического анализа.

Обоснованность научных положений и выводов

Объективность полученных результатов исследования обоснована выборкой, включающей 481 наблюдение зубчатых поражений от 353 пациентов. Все наблюдения были разделены на 3 группы в зависимости от гистологического типа зубчатых поражений толстой кишки в соответствии с критериями классификации ВОЗ от 2019 года. Каждое наблюдение было проанализировано с точки зрения клинических данных, проведены гистологическое и гистохимическое исследования. На втором этапе автором были отобраны 69 наблюдений, разделенных также на 3 гистологические группы, для исследования

иммунофенотипа с маркерами MUC2, MUC5AC, MUC6, Ki67 и CK20, а также с маркерами микросателлитной нестабильности (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) и для молекулярно-генетического исследования на наличие мутации генов *BRAF*, *KRAS* и *NRAS*. Дополнительно были исследованы два редких клинических наблюдения зубчатых поражений червеобразного отростка.

Результаты исследования имеют достоверное значение, так как автором были адекватно подобраны статистические методы оценки на основании нормальности распределения, верно подобранных параметрических и непараметрических критериев.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования включает морфологические исследования зубчатых поражений толстой кишки, их клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик, определение иммунофенотипа зубчатых поражений. Указанная область исследования соответствует специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Полученные данные о клинико-морфологических особенностях зубчатых поражений толстой кишки в сочетании с молекулярно-генетическими данными имеют фундаментальное и практическое значение. В результате работы автором подробно описаны клинические особенности каждого типа зубчатых поражений, что позволяет врачам различных специальностей на основании локализации, размера и эндоскопической картины предположить тип зубчатого поражения толстой кишки. Разработанная панель иммуногистохимической диагностики позволяет точно установить диагноз в сложных диагностических случаях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в практическую работу

патологоанатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Вандышевой Росицы Андреевны на тему: «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика», выполненная под руководством д.м.н. профессора Михалевой Людмилы Михайловны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - определены клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики зубчатых поражений толстой кишки и их роль в канцерогенезе.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата/доктора наук, а ее автор Вандышева Р.А. достойна присуждения искомой степени по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы

народов», доктором медицинских наук, профессором Бабиченко Игорем Ивановичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 3 от «11» октября 2021 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой
патологической анатомии Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(3.3.2 – патологическая анатомия),
профессор

И.И. Бабиченко

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Вандышевой Розицы Андреевны на тему «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.