

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Берлева Игоря Викторовича на диссертацию Обуховой Елизаветы Александровны на тему «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки является одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний среди женского населения во всем мире. Распространенность этого смертельного заболевания не снижается несмотря на существующие программы скрининга и вакцинации. За последние 30 лет в структуре заболеваемости раком шейки матки отмечается рост среди молодых и нерожавших пациенток и по разным данным составляет от 10% до 40% в разных странах (Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y., 2020). По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) глобальное бремя рака шейки матки продолжит расти и, если не предпринять меры, к 2030 году достигнет 700000 случаев заболевания и 400000 смертей.

В мае 2018 года ВОЗ выступила с призывом к ликвидации рака шейки матки во всем мире, и более 70 стран и международных научных сообществ поддержали этот проект. 17 ноября 2020 года ВОЗ опубликовала глобальную стратегию по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения путем усовершенствования скрининга, лечения предраковых поражений, пропаганде методов профилактики и здорового образа жизни среди населения. Впервые в истории 194 страны объединили силы, чтобы продолжить путь к элиминации рака шейки матки.

Рак шейки матки – это заболевание, поддающееся профилактике при раннем выявлении предраковых поражений и надлежащем лечении. После внедрения в клиническую практику цитологического исследования по Папаниколау, ВПЧ-теста методом ПЦР, государственных программ вакцинации от ВПЧ и кольпоскопии бремя рака шейки матки было значительно снижено во многих странах.

Разработка новых методов диагностики и усовершенствование скрининга наряду с вакцинацией от ВПЧ играет первостепенную роль в профилактике рака шейки матки, поэтому тема диссертации в настоящее время является крайне актуальной.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Обуховой Елизаветы Александровны обусловлена продуманным дизайном исследования, достаточным объемом выборок, сопоставимостью групп исследуемых пациенток, использованием высокоточного лабораторного оборудования. В диссертационной работе использовались современные методы диагностики заболеваний шейки матки.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word, Excel, программы StatTech v. 2.1.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые изучена экспрессия генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты PON1, PON2, PON3, длинных некодирующих РНК linc-ROR, MALAT1 в цервикальном эпителии здоровых женщин, а также при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки; выявлены наиболее значимые факторы риска прогрессирования дисплазии шейки матки и злокачественного перерождения шеечного эпителия; проведен сравнительный анализ экспрессии мРНК генов PON1, PON2, PON3, длинных РНК MALAT1 и linc-ROR в зависимости от степени вирусной нагрузки. Автором разработан индекс риска малигнизации (ИРМ) с целью выявления группы высокого риска по прогрессированию интраэпителиальных повреждений до дисплазии тяжелой степени (HSIL) и рака шейки матки, и предложен патогенетически обоснованный дифференцированный подход

ведения пациенток с LSIL с учетом клинических, патоморфологических методов и изученных молекулярно-генетических маркеров.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Обуховой Елизаветы Александровны имеют важное значение для решения актуальной проблемы диагностики предраковых заболеваний шейки матки и оценки риска малигнизации. Работа выполнена на современном уровне и является серьезным вкладом в науку и практику.

Предложенный алгоритм ведения пациенток с LSIL позволяет выявить группу высокого риска по развитию рака шейки матки, сократить срок динамического наблюдения и выбрать оптимальный вариант хирургического лечения.

Практические рекомендации изложены четко и могут использоваться как на амбулаторном, так и на стационарном этапе оказания помощи при заболеваниях шейки матки. Материалы диссертационной работы могут также использоваться в учебном процессе медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации

Структура диссертации содержит разделы согласно положениям ГОСТа 7.0.11-2011, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель использованной литературы. Текст работы занимает 141 машинописную страницу, содержит 39 таблиц и 33 рисунка. Библиографический список включает 197 источников: 16 публикаций на русском языке и 181 на иностранном языке.

В разделе «Введение» диссертант аргументировано обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Современное состояние проблемы диагностики заболеваний шейки матки (обзор литературы)» соответствует теме исследования и суммирует

наиболее важные научные результаты последних публикаций. Теоретическое исследование позволило автору выделить следующие моменты: среди женщин раннего репродуктивного возраста отмечается рост заболеваемости раком шейки матки; в патогенезе предраковых заболеваний шейки матки играет роль не только факт инфицирования онкогенными типами ВПЧ, а также уровень вирусной нагрузки, анамнестическая давность первичного диагноза, длительность персистенции ВПЧ, возраст полового дебюта, особенности полового поведения, наличие инфекций, передаваемых половым путем, травматических повреждений шейки матки, курение, социально-экономический статус женщины. Автор описывает преимущества жидкостной цитологии, ВПЧ-теста и расширенной кольпоскопии, двойного иммуногистохимического определения p16 / Ki-67, гистологического метода исследования в диагностике заболеваний шейки матки. Анализируя литературные данные и патогенез рака шейки матки, автор приходит к выводу, что важное значение в злокачественной трансформации цервикального эпителия играют митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, а также особенности экспрессии длинных некодирующих РНК, регулирующих контроль клеточного цикла, репрограммирование стволовых клеток и апоптоз. Представленный аналитический обзор данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой проблемы и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлено подробное описание критериев включения в исследование, достаточно полно описаны использованные методы обследования пациенток (клинико-лабораторные, инструментальные, патоморфологические, статистические), применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования всех сформулированных выводов и практических рекомендаций.

В исследование было включено 210 пациенток репродуктивного возраста с диагностированными заболеваниями шейки матки по результатам гинекологического осмотра, цитологического исследования и ВПЧ-тестирования: «NILM» + ВПЧ ВКР (n=37), «LSIL» + ВПЧ ВКР (n= 43), «HSIL» + ВПЧ ВКР (n=46), «NILM»,

гиперкератоз плоского эпителия, ВПЧ- (n=39). Группа сравнения включала 45 пациенток с отсутствием интраэпителиальной клеточной атипии по результатам цитологического заключения и ВПЧ-инфекции по результатам ПЦР исследования. Автор подробно описывает показания и методику проведения биопсии шейки матки, а также дополнительные методы исследования, включающие определение экспрессии генов PON1, PON2, PON3, linc-ROR, MALAT1 методом Realtime PCR. Статистический анализ полученных данных диссертант проводил с использованием программы «StatTech v. 2.1.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики. Построение прогностической модели озлокачествления заболеваний шейки матки выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты исследования автора (глава 3) позволяют обоснованно утверждать о наличии митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и нарушении механизмов клеточной пролиферации и апоптоза в цервикальном эпителии больных дисплазией шейки матки. Выраженность окислительного стресса и экспрессии генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, зависит от степени интраэпителиальных повреждений и уровня вирусной нагрузки. Автором наглядно продемонстрировано повышение экспрессии генов, кодирующих PON2, PON3, linc-ROR, MALAT1 в цервикальном эпителии при наличии дисплазии шейки матки, результаты исследования сведены в таблицы с вычислением необходимых математических ожиданий и отображены графически. На основании изученных генов автором предложена прогностическая модель озлокачествления заболеваний шейки матки.

Полученные результаты убедительно доказали необходимость внедрения молекулярно-генетического метода исследования генов PON2, PON3, linc-ROR, MALAT1 и расчета индекса риска малигнизации для определения тактики ведения пациенток с LSIL с учетом онкологической настороженности.

В главе 4 «Обсуждение результатов исследования» проводится детальный анализ полученных данных и их сопоставление с публикациями отечественных и зарубежных ученых, проводивших схожие исследования в данной области. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в диссертации задачам, логически вытекают из проведенного исследования, хорошо обоснованы и содержат сведения, представляющие научный интерес и новизну. Практические рекомендации сформулированы конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике.

Объем проведенного исследования достаточен для получения достоверных результатов. Статистическая обработка полученных данных соответствует требованиям, предъявляемым к доказательной медицине, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации. В автореферате кратко, емко и четко изложены основное содержание диссертации.

Давая итоговую характеристику выполненной диссертации, следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотный отбор профильных больных, методологически правильное выполнение работы и хороший литературный стиль при изложении полученных результатов. По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет. Материал, представленный автором в автореферате и в 3 научных работах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ и Scopus, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Обуховой Елизаветы Александровны «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства и гинекологии — прогнозирование течения заболеваний шейки матки на основе разработки новых молекулярно-генетических диагностических критериев опухолевой трансформации для выбора дифференцированной тактики

ведения пациенток, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий научным отделением онкогинекологии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
онкологии им. Н.Н. Петрова
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
(специальность 3.1.4.
Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. Берл
Ученый секретарь Федерал
бюджетного учреждения «
исследовательский центр о
Министерства здравоохран
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

197758, Россия, г. Санкт-П
пос. Песочный, ул. Ленинг
телефон +78124399555 (дс

29.08.22