

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мингалевой Наталии Вячеславовны на диссертационную работу Мзарелуа Гуранды Мерабовны на тему: «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность

За последние десятилетия распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий в мире возросла более чем в 10 раз и обнаруживается у 13% населения. У ряда пациенток при длительной персистенции ВПЧ канцерогенного типа возникают предраковые заболевания - цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), которые нередко приводят к развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ). В 2018 году на территории РФ официально зарегистрировано на порядок больше новых случаев цервикального рака. Таким образом, несмотря на современные методы диагностики и лечения предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, риск развития рака шейки матки (РШМ) продолжает оставаться высоким. Рядом авторов указано на опасность недооценки степени тяжести поражения шейки матки при цитологическом исследовании при наличии более тяжелых поражений, что приводит в ряде случаев к необоснованной выжидательной тактике в виду отсутствия маркеров для неинвазивной точной диагностики степени тяжести поражения.

Несмотря на широкое использование в клинической практике методов лечения CIN, у ряда пациенток выявляется высокая частота рецидивов заболевания, что приводит к многократным хирургическим вмешательствам.

Для ранней диагностики, прогнозирования течения неопластических процессов изучаются различные молекулярно-генетических маркеров, в их числе ВПЧ - генотипирование, определение экспрессии малых декодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микро-РНК), и матричной РНК (мРНК) генов человека. В настоящее время показано, что микроРНК функционирует в качестве важного компонента естественной защиты клетки от вирусной инфекции, известны физиологические функции и гены-мишени микроРНК, однако их роль в ранней диагностике HSIL и РШМ, прогнозировании течения неопластических процессов матки еще не изучена и представляет большой интерес с научной и практической точки зрения.

прогнозировании течения неопластических процессов матки еще не изучена и представляет большой интерес с научной и практической точки зрения.

Работа Мзарелуа Гуранды Мерабовны на тему «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании» является актуальной. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Исследование выполнено в достаточном объеме. Методология и методы проведенной работы соответствует всем основным требованиям к научному исследованию. В одномоментное проспективное когортное исследование были включены 167 пациенток репродуктивного возраста, которые в зависимости от результатов гистологического диагноза распределены на 5 групп: I группа – NILM (n=54); 2 группа – хронический цервицит (n=31); 3 группа – LSIL (n=31); 4 группа – HSIL (n=37); 5 - РШМ (n=14). Все пациентки строго соответствовали критериям включения в исследование.

Проанализированы, по группам частота встречаемости ВПЧ высокого, вероятно и возможного канцерогенного риса с оценкой вирусной нагрузки, результаты морфологических исследований и расширенной кольпоскопии. Изучены уровень экспрессии микроРНК и мРНК генов человека при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки и проанализирована их связь со степенью тяжести неоплазии и РШМ.

При выполнении работы были использованы современные высокоинформативные методы исследования, проведены статистическая обработка полученных данных и корреляционный анализ, что обеспечило достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, представленным в диссертации.

Научная новизна

Проведен анализ встречаемости ВПЧ канцерогенного риска у пациенток с морфологически верифицированным диагнозом CIN различной степени тяжести и раком шейки матки в сравнительном аспекте. Выявлена высокая частота ВПЧ канцерогенного риска во всех случаях ВПЧ-носительства. Впервые изучена экспрессия молекулярных маркеров микроРНК (143, 45, 199, 122), их связь с риском развития CIN и РШМ.

На основании изучения уровня экспрессии мРНК 18 генов в биоптатах шейки матки определены четыре маркера (MKI67, BCL2, ESR1, PGR),

обладающие наибольшей прогностической ценностью, с высокой достоверностью дифференцирующие доброкачественные, и злокачественные поражения шейки матки и позволяющие выявлять пациенток с риском развития CIN и РШМ. Разработан алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки, плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени и наличием и/или персистенцией ВПЧ высокого, вероятного канцерогенного риска.

Практическая значимость

Разработан неинвазивный подход для раннего выявления групп высокого риска по развитию HSIL путем определения уровня экспрессии противоонкогенных микроРНК-143, 145 у пациенток с цервикальными интраэпителиальными поражениями низкой степени и персистенцией ВПЧ высоко канцерогенного риска. Разработана модель для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и злокачественных процессов шейки матки с учетом уровней экспрессии четырех мРНК генов (MKI67, BCL2, ESR1, PGR) в эпителии шейки матки, и доказана целесообразность их применения в клинической практике в качестве дополнительного исследования неинвазивным способом.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Мзарелуа Г.М. написана традиционным образом, в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком. Работа изложена на 109 страницах, иллюстрирована 28 таблицами, 17 рисунком. Библиографический указатель содержит 113 источников. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Введение отображает актуальность выбранной темы, из которой вытекает цель работы. Задачи исследования полностью раскрывают поставленную автором цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов, апробация

В первой главе приводится обзор литературы, основанный преимущественно на зарубежных источниках и посвященный современным представлениям о методах диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, а также проблеме скрининга РШМ. Автором продемонстрирован современный взгляд на практический потенциал молекулярно-генетических маркеров в медицине, в частности в акушерстве и гинекологии, онкогинекологии и т.д.

Вторая глава посвящена подробному описанию программы обследования пациенток, методик и объема исследования. Материал исследования достаточен. Автором были использованы как традиционные (общеклинические, молекулярно-биологические, морфологические, расширенная кольпоскопия) так и специальные (определение экспрессии мРНК и микроРНК генов) методы исследования. Все это позволило автору обосновать результаты исследования и представить их в виде положений, выносимых на защиту.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Был проведен тщательный анализ клинико-anamnestических данных обследуемых пациенток (n=167), из которых 110 были с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, подтвержденные гистологическим исследованием. Большой интерес представляют проведенные автором анализ результатам генотипирования ВПЧ с учетом классификации IARC и ретроспективный анализ результатов гистологического исследования у пациенток с подозрением на CIN. Впервые изучена экспрессия противоонкогенных микроРНК и определена их связь с HSIL и РШМ. Разработан алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки и наличием или персистенцией ВПЧ канцерогенного риска, а также пациенток с неоплазией шейки матки легкой степени тяжести при помощи разработанной модели учитывающая уровень экспрессии 4-х генов мРНК. Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

Представленные в диссертационной работе данные помогают повысить эффективность ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Сделанные выводы соответствуют задачам и полученным результатам исследования.

В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации. Заключение обобщает полученные данные, которые являются сопоставимыми с выводами других проведенных исследований по данной тематике. Итогом диссертационной работы Мзарелуа Гуранды Мерабовны стало усовершенствование тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки на основе применения малоинвазивных методов диагностики с учетом разработанного алгоритма для раннего прогнозирования женщин с интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мзарелуа Гуранды Мерабовны на тему: «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании», является законченным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи в гинекологии – разработка лечебно-диагностических и профилактических подходов к ведению пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки в контексте ранней диагностики предрака и рака.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Мзарелуа Гуранды Мерабовны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к

искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» МЗ России

профессор кафедры акушерства, гинекологии и
перинатологии ФПК и ППС

г. Краснодар, ул. Митрофана Седина д. 4

Мингалева Наталья Вячеславовна

«27» сентября 2019 г.

