

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Манухина Игорь Борисовича 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

В настоящее время отмечается значительный рост предраковых заболеваний шейки матки среди молодых женщин. Высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) являются основным этиологическим фактором развития рака шейки матки (РШМ). Известно, что РШМ занимает одну из лидирующих позиции в структуре онкологических заболеваний и смертности у женщин, что является важной медицинской проблемой. РШМ предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести (CIN), частота прогрессии которых в рак составляет 40%. На данный момент, основным скрининговым методом для диагностики РШМ является цитологическое исследование шейки матки и как дополнение используется ВПЧ-типирование. Для поиска новых перспективных биомаркеров диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний изучаются возможности молекулярно-биологических методов – анализ уровня экспрессии противоонкогенных микроРНК, мРНК генов человека, которые могут функционировать в качестве важного компонента естественной защиты клетки от вирусной инфекции. Роль микроРНК в ранней диагностике и прогнозирования течения неопластических процессов шейки матки у ВПЧ-положительных пациентов, в том числе, с CIN1/CIN2 еще не изучена и представляет большой интерес. Дальнейшая оптимизация панели

молекулярно-генетических маркеров в когорте ВПЧ-позитивных женщин с анализом уровня экспрессии мРНК генов является актуальной для поиска предикторов определяющих степени тяжести поражения неопластического процесса, что в перспективе может оказаться важным шагом в разработке новых методов и схем лечения.

Работа Мзарелуа Г.М. на тему: «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании», является актуальной. Цель исследования – имеет научную новизну и практическую значимость. Сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Объем исследования представляется достаточным. Методологическая часть соответствует всем основным требованиям к научному исследованию. Для исследования были отобраны 167 пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Пациентки были разделены на 5 групп: 1 группа (группа сравнения) – 54(32,3%) с цитологическим заключением NILM; 2 группа – 31(18,6%) пациентки с гистологическим диагнозом хронический цервицит; 3 группа – LSIL - 31(18,6%); 4 группа – HSIL- 37 (22,2%); 5 группа – РШМ -14 (8,4%). Все пациентки соответствовали критериям включения в исследование. Изучена встречаемость различных типов ВПЧ у пациенток с морфологическим диагнозом CIN различной степени тяжести и РШМ с оценкой вирусной нагрузки, определены факторы риска развития CIN и РШМ. Изучена экспрессия противоонкогенных микроРНК и 18 генов мРНК при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки и проанализирована их связь с тяжестью неоплазии и РШМ.

Автором были использованы высокоинформативные методы исследования. Проведена статистическая обработка полученных данных и корреляционный анализ, что обеспечило достоверность полученных

результатов. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, представленным в диссертации.

Научная новизна

Представлен сравнительный анализ результатов ВПЧ генотипирования (21 тип) у пациентов с CIN и РШМ и выявлена высокая частота ВПЧ высокоонкогенного риска. Впервые изучена экспрессия микроРНК в соскобе эпителия шейки матки определен их диагностический потенциал для выявления группы риска развития HSIL и РШМ при длительной персистенции ВПЧ канцерогенного риска. Впервые определена значимость молекулярно-генетических методов исследования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений шейки матки. Представлена математическая модель для дифференциальной диагностики степени тяжести поражений шейки матки с учетом уровня экспрессии 4-х мРНК генов (MKI67, BCL2, ESR, PGP) и наличия ВПЧ высокого риска при ВПЧ-ассоциированных поражении шейки матки.

Практическая значимость

Определена практическая значимость определения уровня экспрессии микроРНК-143 в ранней диагностике HSIL у женщин с персистенцией ВПЧ канцерогенного риска. Разработан неинвазивный подход для дифференциальной диагностики степени тяжести неоплазии и рака шейки матки с учетом уровня экспрессии четырех мРНК генов - MKI67, BCL2, ESR, PGP и доказана возможность их применения в клинической практике. Разработана профилактическая тактика ведения ВПЧ-позитивных женщин, в том числе при персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска с учетом предложенных молекулярно-генетических маркеров.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Мзарелуа Г.М. написана традиционным образом, состоит из 4х глав, включающих в себя введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материал диссертации изложен на 109 страницах компьютерного текста, содержит 28 таблиц, 17 рисунков.

Во введении отображена актуальность выбранной темы. Задачи исследования в полной мере раскрывают поставленную автором цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы четко отражены, в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским рекомендациям.

В первой главе приводится обзор литературы, включая отечественные и зарубежные источники, касающихся современных представлений о ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. В обзоре в полной мере отображена проблема РШМ, скрининга и ранней диагностики CIN, а так же результаты исследований зарубежных авторов. Особенно интересно изложены данные исследований о роли молекулярно-генетических маркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Использовано 113 литературных источника.

Вторая глава посвящена подробному описанию материала и методов исследований. Материал исследования достаточен. Автором были использованы современные методы исследования, включающие общеклинические, молекулярно-генетические, морфологические, расширенная кольпоскопия и т.д. К специальным методам исследования относились – определение уровня экспрессии микроРНК и мРНК генов. 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 анализ клинико-anamнестических данных 167 пациенток, из которых 110 с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, верифицированные морфологическим исследованием. Автором определены наиболее значимые факторы риска развития РШМ. При помощи молекулярно-биологических методов исследования выявлен встречаемость ВПЧ-инфекции. Произведена оценка вирусной нагрузки наиболее часто встречаемых типов ВПЧ. Изучена экспрессия мРНК функциональных генов человека при различных степенях поражения эпителия шейки матки и сравнение ее с экспрессией мРНК в здоровом эпителии. Изучен уровень экспрессии микроРНК генов человека. Проведен корреляционный анализ полученных данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Проведён тщательный анализ клинико-anamнестических данных всех обследуемых пациенток (n=167). Автором были оценены факторы риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести в целом и при РШМ.

Большой интерес представляют проведённый автором анализ результатов ВПЧ-генотипирования с учётом классификации международного агентства по изучению рака (IARC) и ретроспективный анализ гистологического исследования биоптата шейки матки у 429 пациенток с различной патологией шейки матки для определения частоты встречаемости ВПЧ-ассоциированных заболеваний по обращаемости за один год. Произведена оценка вирусной нагрузки наиболее часто встречаемых типов ВПЧ. Соискателем был изучен уровень экспрессии противоонкогенных микроРНК (143, 145, 122 и 199) и мРНК 18 генов человека и определена их роль в диагностике степени тяжести поражения эпителия шейки матки. Проведён корреляционный анализ полученных данных.

На основании выявленных наиболее значимых молекулярных маркеров, автором разработан алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести. Анализ результатов исследования проведён с применением современных статистических методов. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

Представленные в диссертационной работе данные обосновывают необходимость диагностики экспрессии микроРНК и мРНК генов для выявления и прогнозирования неопластических процессов шейки матки. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Сделанные выводы соответствуют задачам и полученным результатам исследования.

Заключение обобщает полученные данные, которые сопоставимы с выводами других проведенных исследований, посвященных данной тематике. Итогом диссертационной работы Мзарелуа Г.М. стало выявление новых диагностических и прогностических маркеров предрака и рака шейки матки. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Мзарелуа Гуранды Мерабовны на тему: «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании», является законченным исследованием, в котором содержится решение поставленной актуальных задач и темы.

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» (Постановление Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», кафедра акушерства
и гинекологии, заведующий

Манухин Игорь Борисович

Подпись

27.

