

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)
Минина и Пожарского пл., 10/1,
г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
тел.: (831) 439-09-43; факс: (831) 439-01-84
<http://pimunn.ru/>
e-mail: rector@pimunn.ru
ОКПО 01963025, ОГРН 1025203045482
ИНН/КПП 5260037940/526001001



Клеменова Ирина Александровна

«26» сентября 2019 г.

№ _____

На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России) о научно-практической значимости диссертационной работы Мзарелуа Гуранды Мерабовны «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 темы выполненной работы

Диссертационная работа Мзарелуа Г.М. посвящена одной из наиболее актуальных проблем акушерства и гинекологии – ранней и дифференциальной диагностике предраковых заболеваний и рака шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Высокоонкогенные типы ВПЧ являются главным этиологическим фактором развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки (РШМ). После инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска неопластический процесс на шейке матки развивается у 27% больных. Несмотря на проведение

своевременного лечения CIN отмечается высокая частота рецидивов заболевания (9%), в ряде случаев существует опасная недооценка степени тяжести поражения шейки матки, в частности при «малых» поражениях шейки матки, что явилось толчком к поиску молекулярно-генетических маркеров для точной дифференциации степени поражения и возможности прогнозирования течения неопластического процесса.

В научной литературе микроРНК рассматривается в качестве нового класса онкогенов и генов - супрессоров опухолей при раке молочной железы, легких, колоректальном раке. Однако, данные по исследованию противоонкогенных микроРНК при неопластических процессах шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, отсутствуют.

Таким образом, создание комплекса молекулярно-генетических предикторов для дифференциальной диагностики степени тяжести и прогнозирования течения неопластической трансформации и риска развития РШМ является чрезвычайно актуальным, что подтверждает своевременность и важность диссертационной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Мзарелуа Г.М. проведён сравнительный анализ встречаемости ВПЧ канцерогенного риска у пациенток с морфологически верифицированным диагнозом CIN различной степени тяжести и раком шейки матки. Впервые показаны ассоциации профилей экспрессии молекулярных маркеров микроРНК (143, 145, 199 и 122), с прогнозом течения неопластического процесса. На основании изучения уровня экспрессии мРНК 18 генов определены 4 маркера (MKI67, BCL2, ESR1, PGR), обладающие наибольшей прогностической ценностью, с высокой достоверностью дифференцирующие доброкачественные, неопластические и злокачественные поражения шейки матки, позволяющие выявлять пациенток с риском развития дисплазии и РШМ. Доказана высокая чувствительность и специфичность молекулярно-

генетических предикторов в дифференциальной диагностике предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Проделанная работа, ее результаты и выводы имеют большую практическую значимость. В результате проведенного исследования была разработана модель для дифференциальной диагностики четырех патологических состояний шейки матки: воспалительный процесс, интраэпителиальная неоплазия легкой и тяжелой степени, РШМ, учитывающая относительные уровни экспрессии 4-х генов мРНК - MKI67, BCL2, ESR1, PGR и наличие ВПЧ канцерогенного риска.

Доказана целесообразность применения в клинической практике маркеров в качестве дополнительного исследования у пациенток с «малыми» поражениями эпителия шейки матки (LSIL, наличие и персистенция ВПЧ ВР).

Внедрение оптимизированного алгоритма ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки, предложенного автором с учетом молекулярно-генетических маркеров, будет способствовать раннему выявлению и дифференциальной диагностике цервикальной патологии, рациональному лечению и предупреждению рецидивов заболеваний.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы.

Введение посвящено актуальности выбранной темы, из которой вытекает цель работы. Сформулированные автором задачи исследования в полной мере отображают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость,

положения, выносимые на защиту, внедрение результатов, апробация диссертационной работы и личный вклад автора четко обозначены и полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обзор литературы написан на высоком научном уровне с использованием большого количества современных литературных источников, важно отметить – преимущественно зарубежных. В литературном обзоре диссертантом отображен современный взгляд на методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Молекулярно-генетические маркеры рассмотренные диссертантом с позиции их перспективного использования в различных областях медицины, в том числе онкологии и гинекологии, продемонстрирован их научный и практический потенциал.

Во второй главе автором представлена не только общая характеристика материалов и методов исследования, но и подробно рассмотрен и описан каждый метод исследования, приведены таблицы по всем необходимым данным.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Согласно критериям включения и исключения в исследование было включено 167 пациенток. В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки было сформировано 5 группы: NILM(n=54), хронический цервицит (n=31), LSIL (n=31), HSIL (n=37) и РШМ (n=14). Автором наряду с общепринятыми в акушерстве и гинекологии методами (общеклинические, морфологические, расширенная кольпоскопия) были использованы специальные методы обследования молекулярно-генетические – определение уровня экспрессии четырех противоонкогенных микроРНК (143, 145, 199 и 122) соскобах эпителия и мРНК 18 генов в биоптатах шейки матки при неоплазии низкой, высокой степени (LSIL, HSIL) и РШМ.

Особого внимания заслуживает тщательно проведенный диссертантом ретроспективный анализ гистологического диагноза у пациенток с патологией шейки матки по обращаемости за один год. Диссертантом были представлены

результаты о высокой частоте встречаемости предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ у женщин репродуктивного возраста.

В обсуждении дан подробный анализ полученных результатов, их оценка с позиции клинициста, проведено сопоставление с данными других авторов. Глава изложена в дискуссионном плане со ссылками на литературные источники.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала с использованием современных методов исследования. Результаты проведенного исследования изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования и разработанный на их основании алгоритм внедрены в практическую деятельность научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендованы для использования врачами акушерами-гинекологами, в том числе, онкогинекологами, а также для подготовки программ обучения врачей акушеров-гинекологов, разработки информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

Применение разработанного алгоритма может способствовать не только предупреждению развития цервикального рака, но и снижению числа неоправданных вмешательств на шейке матки у женщин репродуктивного возраста.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 14 печатных работах, из которых 8 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку данной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Мзарелуа Гуранды Мерабовны на тему «Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании», выполненная под руководством доктора медицинских наук Назаровой Нисо Мирзоевны и доктора биологических наук, профессора РАН Трофимова Дмитрий Юрьевича, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной задачи – оптимизации алгоритма ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки в контексте ранней и дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки.

По актуальности, объёму, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Мзарелуа Гуранды Мерабовны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении 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, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мзарелуа Г.М. обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 19 сентября 2019 г. (протокол № 7).

Профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.01- акушерство и гинекология), доцент

Качалина Ольга Владимировна

Подпись доцента Качалиной О.В. заверяю:
Ученый секретарь ФБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна

Данные организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Тел.: +7 (831) 422-12-50, e-mail: rector@pimunn.ru