

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ФГБОУ ВО «РНИМУ имени  
С.П. Боткина» Минздрава России,  
Биологических наук, академик РАН

С.А. Лукьянов

2019 г.

**ОТЗЫВ ВОДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы  
Некрасовой Марии Евгеньевны

«Ранняя диагностика и прогнозирование течения предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, методами молекулярно-генетического и липидного анализа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

**Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Некрасовой М.Е. посвящена одной из самых актуальных проблем акушерства и гинекологии - раннему выявлению предраковых заболеваний и рака шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Ввиду ежегодного роста числа больных цервикальными неоплазиями и раком шейки матки среди женщин репродуктивного возраста, а также частого рецидивирования заболеваний после хирургического лечения, весьма актуальным является поиск эффективных и точных биомаркеров CIN и РШМ, обладающих высоким диагностическим и прогностическим потенциалом. Изучение липидного состава пораженных тканей шейки

матки методом масс-спектрометрии представляет большой научный и практический интерес.

В настоящее время потенциальная перспектива липидомики представлена в различных отраслях современной медицины, в частности, и в онкологии - при раке легких, желудка, печени, почек, молочной железы, яичников, эндометрия, ВПЧ-ассоциированных раках головы и шеи, колоректальном раке. Однако данные по исследованию липидома тканей шейки матки при неопластических поражениях различной степени тяжести, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, включая РШМ, с помощью метода масс-спектрометрии в мировой литературе отсутствуют. В этой связи изучение диагностической значимости липидома методом масс-спектрометрии при поражениях, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, является чрезвычайно актуальным и новым направлением в разработке инновационных методов диагностики в гинекологии и онкологии.

Вышесказанное обуславливает актуальность данной проблемы в современном акушерстве и гинекологии, что подтверждает своевременность и важность диссертационной работы.

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

В диссертационной работе Некрасовой М.Е. отражены результаты впервые проведенного липидомного анализа пораженных тканей шейки матки с помощью метода масс-спектрометрии при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях у женщин репродуктивного возраста. Автором установлено, что липидный состав тканей шейки матки при доброкачественных, предраковых и злокачественных заболеваниях (LSIL, HSIL, РШМ) достоверно различается; выявлены липиды, непосредственно связанные с неопластической трансформацией и канцерогенезом,

относящиеся к глицерофосфолипидам - фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины и плазмалогены. Продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность метода масс-спектрометрии в точной и быстрой дифференциальной диагностике предраковых заболеваний и рака шейки матки. Выявлена положительная корреляция уровней идентифицированных липидов в пораженных тканях шейки матки с гистологическим диагнозом, что свидетельствует о высоком потенциале липидного анализа в дифференциации степеней тяжести поражения эпителия шейки матки (LSIL, HSIL, РШМ). Время проведения липидного анализа составляет не более 25 минут, что, несомненно, является его преимуществом. Автором подтверждена прогностическая значимость уровней экспрессии мРНК генов p16, Ki67, BCL2 и PGR и данных масс-спектрометрии для раннего выявления групп риска по развитию HSIL и РШМ.

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 был усовершенствован алгоритм ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени (CIN1) на основании результатов общеклинических, лабораторных, морфологических, молекулярно-генетических методов обследования, расширенной кольпоскопии и данных, полученных с помощью масс-спектрометрии, что в дальнейшем позволит значительно снизить число неоправданных хирургических вмешательств на шейке матки, в первую очередь, у молодых, не реализовавших репродуктивную функцию женщин.

Для точной верификации степени тяжести поражения эпителия шейки матки автором обоснована целесообразность применения в клинической практике панели выявленных липидных маркеров в качестве дополнительного исследования у пациенток с гистологическими диагнозами CIN1-2 / CIN2-3 / CIN3-рак шейки матки.

Внедрение оптимизированного алгоритма ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки, предложенного автором, будет способствовать раннему выявлению предраковых заболеваний, их точной дифференциальной диагностике и предупреждению развития злокачественных процессов шейки матки.

### **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, списка использованной литературы и 5-ти приложений.

*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 новейших литературных источников, преимущественно зарубежных. В литературном обзоре диссертантом отражен современный взгляд на методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области. Что важно,

не оставил автор без внимания и проблему современного скрининга рака шейки матки. Липидомика рассмотрена диссертантом с позиции ее перспективного использования в различных областях медицины, в том числе онкологии и гинекологии, продемонстрирован ее 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 одномоментное проспективное когортное исследование было включено 110 пациенток. В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки было сформировано 4 группы: хронический цервицит в сочетании с ВПЧ-инфекцией (n=30), LSIL (n=30), HSIL (n=30) и РШМ (n=20). Автором наряду с общепринятыми в акушерстве и гинекологии методами (общеклинические, морфологические, молекулярно-биологические, расширенная кольпоскопия) были использованы специальные методы обследования пациенток - липидомный анализ тканей шейки матки методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией, определение уровня экспрессии мРНК генов p16, Ki67, PGR, BCL2.

Особого внимания заслуживает тщательно проведенный диссертантом ретроспективный анализ отдаленных результатов аблативного и эксцизионного лечения 347 пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки (LSIL, HSIL, c-r in situ) за десятилетний период с одномоментным проведением ВПЧ-тестирования и цитологического исследования. Автором были представлены результаты, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости ВПЧ ВР (48%) и

аномальной цитологии (27%) у женщин, перенесших в анамнезе хирургическое лечение шейки матки по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В *обсуждении* дан подробный анализ полученных результатов, их оценка с позиции клинициста, а также проведено сопоставление с данными других авторов. Глава изложена в дискуссионном плане со ссылками на значительное количество литературных источников.

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.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

#### **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 программы обучения врачей акушеров-гинекологов, разработки информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

Применение разработанного алгоритма может способствовать предупреждению развития цервикального рака, снижению числа

неоправданных хирургических вмешательств на шейке матки у женщин репродуктивного возраста.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 26 печатных работах, из которых 5 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**

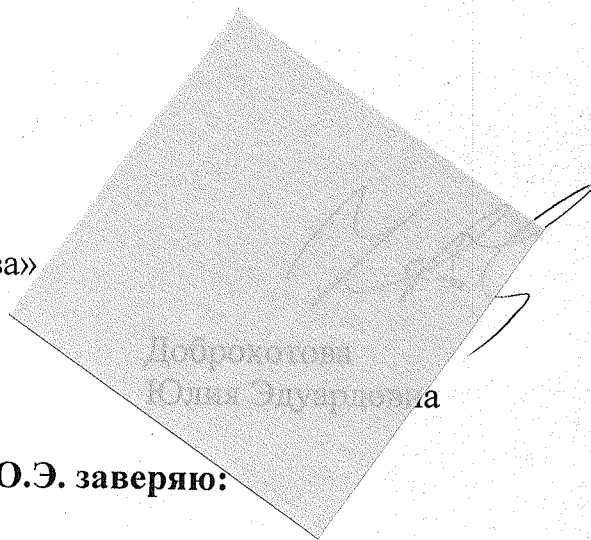
Таким образом, диссертация Некрасовой Марии Евгеньевны на тему «Ранняя диагностика и прогнозирование течения предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, методами молекулярно-генетического и липидного анализа», выполненная под руководством доктора медицинских наук Назаровой Нисо Мирзоевны и кандидата биологических наук Стародубцевой Наталии Леонидовны, 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 Некрасовой Марии Евгеньевны 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 Некрасовой М.Е. обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России «23» сент. 2019 г.  
(протокол № 9).

Заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Доброхотова  
Юлия Эдуардовна

**Подпись д.м.н., проф. Доброхотовой Ю.Э. заверяю:**

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
д.м.н., доцент



Доброхотова  
Юлия Эдуардовна

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Данные организации**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Телефон: +7 (495) 434-14-22

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Электронный адрес сайта: <http://rsmu.ru>

Электронная почта ВУЗа: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)