

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Минкиной Галины Николаевны на диссертационную работу Аттоевой Джамилы Исмаиловны «Липидомные и молекулярно-генетические маркеры в диагностике предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность

Диссертационная работа Аттоевой Джамилы Исмаиловны посвящена актуальной проблеме современной гинекологии – ранней диагностике ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и рака шейки матки. Несмотря на внедрение в клиническую практику комплекса мероприятий, включающих цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование, за последние 10 лет тенденций к снижению показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) не наблюдается. В России в 2020 году было зарегистрировано 15500 новых случаев заболеваемости РШМ, из них закончились летально – 6193 случаев. Так, показатель заболеваемости РШМ в 2020 году соответствовал 19,75 на 100 000 населения, прирост заболеваемости с 2010 по 2020 гг. - составил 13,63%. Возможно, это связано и с ложноотрицательными результатами цитологического заключения - по данным мета-анализа его чувствительность составляет в среднем 70%.

В связи с вышеизложенным, поиск потенциальных биомаркеров ранней диагностики неопластических процессов и РШМ в настоящее время является актуальным, а изучение липидома пораженного эпителия шейки матки с использованием метода хромато-масс-спектрометрии представляет большой научный и практический интерес.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования уже продемонстрировали потенциальную перспективу липидомики во многих областях медицины, в том числе в гинекологии.

Доказано, при неопластической трансформации эпителия шейки матки в пораженных клетках выявляются количественные и качественные изменения показателей уровня синтеза белков и различных низкомолекулярных соединений, включая липиды. В этой связи чрезвычайно актуальным является изучение диагностического потенциала липидома методом хромато-масс-спектрометрии при поражениях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, и создание панели липидов-маркеров для ранней диагностики предрака и РШМ и дифференциальной диагностики степени тяжести неопластического процесса.

Работа Аттоевой Джамилы Исмаиловны на тему «Липидомные и молекулярно-генетические маркеры в диагностике предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией» 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. Согласно критериям включения в исследование были включены 116 пациенток репродуктивного возраста, прошедших обследованных на базе научно-поликлинического отделения «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В зависимости от результатов гистологического диагноза были сформировано 4 группы: 1 группа – хронический цервицит/ВПЧ+ (n=29), 2 группа – LSIL (n=32), 3 группа – HSIL (n=32), 4 группа – РШМ (n=23).

С помощью метода хромато-масс-спектрометрии изучен липидный состав эпителия шейки матки у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями различной степени тяжести, включая РШМ. Проанализированы по группам частота встречаемости различных типов ВПЧ, результаты морфологических исследований и кольпоскопии. Изучен уровень экспрессии

мРНК генов. Проведен корреляционный анализ масс-спектрометрических показателей с гистологическим диагнозом и уровнем экспрессии мРНК генов.

Автором также проведен ретроспективный анализ сопоставления результатов цитологического и гистологического методов исследования (с учетом критериев ASC) у 415 пациенток с ВПЧ - ассоциированными заболеваниями шейки матки и показано, что несоответствия результатов морфологических методов исследования явились причиной неправильного ведения пациентов, в ряде случаев с недооценкой степени тяжести поражения.

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

В представленной работе впервые методом хромато-масс-спектрометрии –определены достоверные различия липидома эпителия шейки матки (LSIL, HSIL, РШМ), позволяющие дифференцировать предраковые, злокачественные и воспалительные заболевания. Автором выявлена панель липидов, ассоциированных с неопластической трансформацией и канцерогенезом эпителия шейки матки, состоящая из фосфатидилхолинов, церамидов и сфингомиелинов. Получена положительная корреляция масс-спектрометрических показателей и гистологического диагноза, позволяющая дифференцировать степень тяжести поражения (LSIL, HSIL, РШМ). Определена высокая чувствительность и специфичность метода масс-спектрометрии в ранней и дифференциальной диагностике степени тяжести предрака и рака шейки матки. Установлено значение масс-спектрометрических показателей в качестве дополнения при несоответствиях результатов клинических и морфологических методов для раннего выявления пациенток с HSIL и РШМ.

Практическая значимость

Показана целесообразность применения разработанной панели липидных маркеров в качестве дополнительного исследования у пациенток для точной диагностики степени тяжести поражения шейки матки в клинической практике. Оптимизирована тактика ведения пациенток с LSIL (по результатам гистологии) с учетом комплекса общеклинических, лабораторных методов и данных масс-спектрометрии, что позволит сократить число неоправданных хирургических вмешательств и целесообразность применения разработанной панели липидных маркеров в качестве дополнительного исследования у пациенток при несовпадении результатов клинических и морфологических методов. Оптимизирована тактика ведения пациенток после хирургического лечения HSIL с учетом данных масс-спектрометрии, позволяющие определять пациенток, имеющих высокий риск рецидива заболевания.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Агтоевой Д.И. 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 124 страницах, иллюстрирована 29 таблицами и 34 рисунками. Библиографический указатель содержит 100 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 научной работы и личный вклад автора четко отражены и в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В первой главе приводится обзор литературы, основанный преимущественно на зарубежных источниках и посвященный современным представлениям о методах диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области, а также проблеме скрининга РШМ. Автором продемонстрирована перспектива изучения и применения липидомики в медицине, включая гинекологию, онкологию и отображено ее научное и клиническое значение.

Вторая глава посвящена подробному описанию программы обследования пациенток, методик и объема исследования. Материал исследования достаточен. Автором были использованы современные методы исследования, включающие традиционные - общеклинические, молекулярно-биологические, морфологические, кольпоскопия, и специальные - исследование липида эпителия шейки матки методом масс-спектрометрии. 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-anamнестических данных обследуемых пациенток. При помощи хромато-масс-спектрометрии изучен липидом эпителия шейки матки у женщин с ВПЧ-ассоциированными поражениями различной степени тяжести и раком шейки матки в сравнительном аспекте. Идентифицированные липиды автор сравнивал с липидами-онкомаркерами, которые представлены в Lipid Maps и Human Metabolome Database. Диссертантом предложена панель липидов, состоящая из фосфатидилхолинов, церамидов и сфингомиелинов для неинвазивной диагностики HSIL и РШМ. Диссертантом отмечено, что липидомный анализ пораженного эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии может быть использован в качестве дополнения к морфологическим методам

исследования, особенно при несоответствии их результатов, что имеет важное практическое значение. На основании полученных в работе данных построены классификационные модели для ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Проведены сравнительный анализ встречаемости типов ВПЧ при поражениях шейки матки различной степени тяжести, оценка уровня экспрессии мРНК 4 генов, проанализированы результаты морфологических методов исследования и кольпоскопии. Проведен корреляционный анализ масс-спектрометрических показателей (уровней липидов) с гистологическим диагнозом, отражающий степень тяжести поражения эпителия шейки матки и демонстрирующий высокую диагностическую точность масс-спектрометрической диагностики.

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 диссертанту поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены основные результаты собственного исследования с данными других авторов, проанализирована суть изменений липидома пораженного эпителия шейки матки ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, выявлены липидные маркеры для ранней и дифференциальной диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки - представлена панель липидов.

Представленные в диссертационной работе данные помогут повысить эффективность ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Сделанные автором 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 Агтоевой Д.И. стала оптимизация тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки на основе применения неинвазивных методов диагностики с учетом разработанной панели липидов для раннего выявления HSIL и РШМ.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Полученные результаты были отражены в 8 публикациях, 7 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Агтоевой Джамилы Исмаиловны «Липидомные и молекулярно-генетические маркеры в диагностике предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в гинекологии — разработка лечебно-диагностических и профилактических подходов к ведению пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки в аспекте ранней диагностики предрака и рака.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Агтоевой Джамилы Исмаиловны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г №842 (с изменениями в редакции

постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология .

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И.
Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Минкина Галина Николаевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Минкиной Г.М. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-
стоматологический университет им. А.И.
Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

«01» марта 2022 г.