

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Серовой Ольги Федоровны на диссертационную работу Аттоевой Джамили 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 темы исследования

В настоящее время отмечается значительный рост ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Известно, что рак шейки матки (РШМ) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. При анализе статистики заболеваемости РШМ отмечается ежегодный прирост числа пациенток репродуктивного возраста. Высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) являются главным этиологическим фактором развития предраковых заболеваний и рака шейки матки. Известно, что пораженный эпителий шейки матки под воздействием ВПЧ претерпевает несколько стадий неопластической трансформации до развития малигнизации и одной из задач клинициста является своевременное диагностика этих изменений. Как известно, цервикальный скрининг остается основным методом профилактики РШМ. В основе скрининга лежит своевременное выявление и эффективное лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии. При этом выбор тактики ведения пациентки определяет результат гистологического исследования. Корреляция результатов цитологии и гистологии является важным фактором оценки качества диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Ложноотрицательные или

ложноположительные результаты морфологических методов исследований могут стать причиной применения необоснованных деструктивных методов лечения или привести к недооценке степени тяжести поражения шейки матки.

В этой связи крайне актуальным становится изучение методов точной, дифференциальной диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и требуется поиск неинвазивных биомаркеров, обладающих высокой диагностической значимостью.

В последние годы большой интерес представляют постгеномные исследования, в частности липидомика. Исследования последних лет демонстрируют перспективу липидомики во многих областях медицины. Так, в ряде исследований проведено изучение липидного профиля тканей при раке яичников, эндометрия, ВПЧ-ассоциированных раках головы и шеи с помощью метода масс-спектрометрии. Известно, что неопластическая трансформация эпителия шейки матки сопровождается количественными и качественными изменениями уровня синтеза низкомолекулярных соединений, включая липиды, в пораженных клетках.

В настоящее время оценка липидного состава эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированных поражениях различной степени тяжести методом хромато-масс-спектрометрии, не проводилась. В этой связи чрезвычайно актуальным является изучение и оценка диагностического потенциала липидома эпителия шейки матки при поражениях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, методом хромато-масс-спектрометрии, и создание панели липидов-маркеров для дифференциальной диагностики степени тяжести неоплазии, в том числе при несоответствиях результатов клинико-морфологических методов исследования.

Работа Аттовой Джамилы Исмаиловны на тему «Липидомные и молекулярно-генетические маркеры в диагностике предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией» является

актуальной. Цель исследования состоит в оптимизации тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки на основании изучения клинико-морфологических, молекулярно-генетических методов и метаболомного анализа эпителия методом хромато-масс-спектрометрии. Задачи решены и четко соответствуют цели.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Исследование выполнено в достаточном объеме. Методология и методы проведенной работы соответствует всем основным требованиям к научному исследованию. Для одномоментного проспективного когортного исследования были отобраны 116 пациенток в возрасте от 21 до 45 лет, обследованных на базе научно-поликлинического отделения “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России. В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки, было 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).

Все пациентки строго соответствовали критериям включения в исследование.

Автором проведен всеобъемлющий сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток, а также результатов инструментальных и лабораторных обследований. Наиболее современными и технологичными методами, используемыми в работе, были липидомный анализ эпителия шейки матки с помощью метода хромато-масс-спектрометрии у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями различной степени тяжести. Проанализированы по группам частота встречаемости различных типов ВПЧ (с оценкой вирусной нагрузки), результаты морфологических исследований и кольпоскопии. Изучен уровень экспрессии мРНК генов. Проведен корреляционный анализ масс-спектрометрических показателей с гистологическим диагнозом и уровнем экспрессии мРНК генов.

Кроме того, стоит отметить значительное по объему ретроспективное исследование, направленное на сопоставление результатов цитологического и гистологического методов исследований у 415 пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ ВР.

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 липидного состава эпителия шейки матки, позволяющие дифференцировать предраковые, злокачественные и доброкачественные заболевания. Автором выявлена панель липидов, ассоциированных с неопластической трансформацией и канцерогенезом эпителия шейки матки, относящихся к классам холестеринových эфиров, фосфатидилхолинов, церамидов и сфингомиелинов. Выявлена положительная корреляция масс-спектрометрических показателей и гистологического диагноза, позволяющая дифференцировать степень тяжести поражения (LSIL, HSIL, РШМ). Продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность метода хромато-масс-спектрометрии в быстрой и неинвазивной диагностике предрака и рака шейки матки.

На основании проведенного ретроспективного исследования представлены данные о сопоставлении результатов цитологического и гистологического методов исследований у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ высокого канцерогенного риска. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

### **Практическая значимость**

Разработан неинвазивный подход для раннего выявления тяжелых поражений шейки матки (HSIL и РСМ) с учетом оценки липидома в соскобах эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии.

Показана целесообразность применения разработанной панели липидных маркеров в качестве дополнительного исследования у пациенток с несоответствиями результатов цитологического заключения и гистологического диагноза. Усовершенствована тактика ведения пациенток с наличием LSIL (по гистологии) с учетом разработанной панели липидомных маркеров, позволяющая выявлять пациенток с наличием более тяжелого поражения (HSIL). Оптимизирована тактика ведения пациенток после хирургического лечения HSIL, с учетом клинических, молекулярно-генетических методов и данных масс-спектрометрии, позволяющая определять пациенток, имеющих высокий риск рецидива HSIL.

Предложенные автором неинвазивный подход к диагностике и алгоритм ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки будут способствовать раннему выявлению предраковых заболеваний и предупреждению злокачественных процессов шейки матки.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация Аттоевой 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, 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, в их числе скрининг РШМ. Диссертантом продемонстрирована потенциальная перспектива использования липидомики во многих областях медицины, включая онкологию и гинекологию, 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, кольпоскопию, и специальные - исследование и оценка липида эпителия шейки матки методом хромато-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 проведено изучение липида пораженного эпителия шейки матки у женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, в том числе и раком шейки матки в сравнительном аспекте. Идентифицированные липиды автор сравнивал с липидами-онкомаркерами, представленными в Lipid Maps и Human Metabolome Database. Диссертантом предложена панель липидов, состоящая из фосфатидилхолинов, церамидов и сфингомиелинов для быстрой

неинвазивной диагностики HSIL и РШМ, в том числе при несоответствии результатов клинических и морфологических методов исследований. Автором показано, что липидомный анализ пораженного эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии может быть использован в качестве дополнения к морфологическим методам исследования, что имеет важное практическое значение. На основании полученных в работе данных были разработаны (итоговые) классификационные модели для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки (HSIL, РШМ). Проведены сравнительный анализ встречаемости типов ВПЧ при поражениях шейки матки различной степени тяжести с оценкой вирусной нагрузки, оценка уровня экспрессии мРНК генов, проанализированы результаты кольпоскопии. Проведен корреляционный анализ масс-спектрометрических показателей (уровней липидов) с гистологическим диагнозом, отражающий степень тяжести поражения эпителия шейки матки и демонстрирующий высокую эффективность 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 автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты собственного исследования, объяснена сущность изменений липидома эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированных поражениях, выявлены маркеры для ранней и дифференциальной диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки различной степени тяжести - представлена панель липидов.

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 Атоевой 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 ВАК. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Атоевой Джамили 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 Атоевой Джамили 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:**

Главный врач ГБУЗ МО «Московский  
Областной перинатальный центр»,  
заведующая кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии Медико-  
биологического университета инноваций  
и непрерывного образования ГНЦ России  
ФГБУ «Федеральный медицинский  
биофизический центр имени А.И. Бурназяна»  
ФМБА России



Серова Ольга Федоровна

143912 г. Балашиха, ш. Энтузиастов, 12

Тел: +7 (495) 529-44-74

e-mail: morc02@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Серовой О. Ф. заверяю:

Заместитель главного врача

ГБУЗ МО МОПЦ по кадрам

«»  2022 г.



Т.С. Саморницкая