ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Обуховой Елизаветы Александровны на тему: «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной диссертации

Проблема ранней диагностики и выбора тактики ведения пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки находится в центре внимания, несмотря на значительное расширение диагностических возможностей и внедрение программ скрининга и вакцинации от рака шейки матки. По данным ВОЗ ежегодная смертность от рака шейки матки не имеет тенденции к снижению, а заболеваемость остается чрезвычайно высокой: в 2020 году в мире было зарегистрировано 604127 новых случаев заболевания и 341831 случаев смерти от рака шейки матки. Углубленное изучение патогенетических механизмов злокачественной трансформации цервикального эпителия и разработка новых методов ранней дифференциальной диагностики крайне необходимы для повышения качества оказания медицинской помощи и снижения показателей смертности и заболеваемости от рака шейки матки.

На сегодняшний день проведено достаточно много исследований, доказавших роль окислительного стресса, нарушения процессов клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе онкологических заболеваний. Изучены некоторые диагностические маркеры прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий: онкомаркер SCC, маркер цервикального дискариоза p16ink4a, маркер пролиферации Ki-67, мРНК генов E6 и E7, белки апоптоза PTEN, Bcl-2, Bax и др. В прошлом было принято лечить все доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки хирургическим методом. Благодаря внедрению новых знаний о факторах риска и патогенезе рака шейки матки в клиническую практику тактика ведения женщин с заболеваниями шейки матки изменилась и стала более щадящей. Однако до конца не определен алгоритм ведения пациенток с дисплазией шейки матки легкой степени: оперативное лечение LSIL не всегда оправдано, особенно у юных и нерожавших женщин, а длительное динамическое наблюдение не лишено риска прогрессирования интраэпителиальных поражений. Молекулярно-генетические методы позволяют выявить самые ранние изменения на внутриклеточном уровне и помочь врачам-клиницистам предвидеть течение заболевания. Таким образом, диссертационная работа Обуховой Елизаветы Александровны «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки», направленная на улучшение качества диагностики и выявление пациенток высокого риска по прогрессированию дисплазии шейки матки, является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В рамках исследования получены новые данные о взаимосвязи между повышением уровней мРНК PON2, PON3, днРНК linc-ROR и MALAT1 в цервикальном эпителии, степенью интраэпителиальных повреждений и уровнем вирусной нагрузки. Определена роль окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, нарушения функционирования регуляторов репрограммирования плюрипотентных стволовых клеток в патогенезе дисплазии

шейки матки. Актуальной частью работы является разработанная на основании полученных результатов прогностическая модель, позволяющая выявить группу женщин высокого риска по развитию рака шейки матки. Предложен новый алгоритм ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, позволяющий оптимизировать наблюдение и лечение заболеваний шейки матки с учетом онкологической настороженности.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Обуховой Елизаветы Александровны, обусловлена адекватно построенной программой исследований и не вызывает сомнений. Достоверность результатов подтверждается современными методами и объемом проведенного исследования, обеспечивающими статистически значимые положения, выводы и рекомендации. В ходе настоящей работы были обследованы 282 пациентки репродуктивного возраста с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, из которых в соответствии с критериями включения было отобрано 210 пациенток. На основании цитологического исследования и ВПЧ-тестирования пациентки были разделены на 5 групп, которым проводилась расширенная кольпоскопия, микроскопическое исследование вагинальных мазков, молекулярно-генетический анализ экспрессии мРНК PON1, PON2, PON3 и длинных некодирующих РНК linc-ROR и MALAT1, прицельная радиоволновая биопсия шейки матки по показаниям. Проведен сравнительный анализ полученных результатов, выявлены факторы риска и критерии прогрессирования дисплазии шейки матки. Объем исследований, приведенный в диссертации, является достаточным для выполнения цели и задач. Статистические методы соответствуют стандартам доказательной медицины и позволяют получить достоверные результаты и выводы.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых научных изданиях, определенных перечнем ВАК при Минобрнауки РФ и индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, издано 1 учебно-методическое пособие.

Содержание автореферата диссертации и печатных работ в полной мере соответствуют материалам диссертационного исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Обуховой Елизаветы Александровны вносят фундаментальный вклад как в научно-прикладные исследования, так и в практическую медицину. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и представляет собой самостоятельный научный труд, в котором решена актуальная задача акушерства и гинекологии. Наиболее значимым результатом проведенного диссертационного исследования стал новый алгоритм ведения пациенток с LSIL, с учетом факторов риска, изученных новых прогностических маркеров и расчета индекса риска малигнизации: при морфологической верификации LSIL, высокой вирусной нагрузке (более 5,3 lg копий) рационально дополнительно проводить определение уровня экспрессии мРНК генов PON2, PON3, MALAT1 и linc-ROR и рассчитывать ИРМ с целью выявления группы высокого риска по прогрессированию дисплазии шейки матки. При ИРМ> 0,5 существует высокий риск прогрессирования дисплазии и развития рака шейки матки, что требует сокращения сроков динамического наблюдения и проведения хирургического лечения. Предложенный алгоритм позволяет дополнить скрининг и

выбрать оптимальную тактику ведения пациенток с заболеваниями шейки матки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Обуховой Елизаветы Александровны в практическую деятельность гинекологических учреждений, теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогической деятельности для обучения студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

Таким образом, диссертационная работа Обуховой Елизаветы Александровны на тему «Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой решена актуальная задача акушерства и гинекологии – прогнозирование течения заболеваний шейки матки на основе разработки новых молекулярно-генетических критериев опухолевой трансформации для выбора дифференцированной тактики ведения пациенток, что имеет существенное значение для практического здравоохранения и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 28.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а автор работы заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Обуховой Елизаветы Александровны обсужден и одобрен на общем заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный

медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от «24» июня 2022г., протокол №8).

Заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии лечебного факультета
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский
государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова»