

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова Минздрава России

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО МГМСУ имени А. И. Евдокимова  
Минздрава России,



Е. А. Вольская

« 14 » 2018 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Харловой Ольги Андреевны  
**«Морфологические и иммуногистохимические критерии  
дифференциальной диагностики предопухолевых образований толстой  
кишки»**, представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности  
14.03.02 – патологическая анатомия.

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертационная работа Харловой О. А. посвящена актуальной теме:  
изучению возможностей морфологической дифференциальной диагностики  
различных типов предопухолевых образований толстой кишки. Поскольку  
толстая кишка остается одной из самой часто встречаемой локализацией  
злокачественных новообразований, то изучение диагностических

особенностей предопухолевых образований толстой кишки представляется значимой и актуальной задачей, требующей своевременного решения.

Существующая классификация предопухолевых образований толстой кишки ВОЗ выделяет группу классических аденом, включающую тубулярные, тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы, и впервые выделенную в 2010 году группу зубчатых образований, включающую гиперпластические полипы и новые классификационные единицы – зубчатые аденомы на широком основании и традиционные зубчатые аденомы. Морфологические критерии диагностики зубчатых образований сформулированы недостаточно четко, что приводит как к сложностям в диагностической работе, так и значительно затрудняет интерпретацию и сопоставление результатов различных исследований. В то же время, публикации, посвященные изучению морфологической характеристики предопухолевых образований толстой кишки, практически отсутствуют.

Несмотря на существование значительного количества зарубежных и отечественных публикаций, посвященных изучению иммуногистохимических особенностей предопухолевых образований толстой кишки, лишь в единичных публикациях структура исследуемых образований полностью соответствует современной классификации. Все это побуждает к уточнению морфологических и поиску дополнительных (иммуногистохимических и др.) критериев дифференциальной диагностики предопухолевых образований, чему и посвящена диссертация Харловой О. А.

## **ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ СОИСКАТЕЛЯ В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ, ИЗЛОЖЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, а также в обоснованности их достижения. Лично автором проведен анализ данных литературы по теме исследования, разработан дизайн исследования, отобраны первичные материалы из архива, просмотрены и проанализированы гистологические препараты,

постановлены и оценены иммуногистохимические реакции, разработаны оригинальные методики оценки реакции исследуемых маркеров, проведена морфометрическая и статистическая обработка результатов, подготовка материалов для публикаций, представлены результаты исследования на научных конгрессах и конференциях, написан текст диссертации.

## **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что выводы диссертации обоснованы, подтверждаются представленными материалами и логически вытекают из поставленных автором задач. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

## **НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В работе впервые изучены, подробно описаны и проиллюстрированы морфологическая и иммуногистохимическая характеристика всех групп предопухолевых поражений толстой кишки, сформированных в соответствии с современной классификацией.

По результатам сравнения морфологической характеристики и результатов иммунофенотипирования гиперпластических полипов и зубчатых аденом на широком основании получены данные о существовании непрерывного континуума в группе «зубчатых образований цитоплазматического типа».

Показана значимая разница между «зубчатыми образованиями цитоплазматического типа» и традиционными зубчатыми аденомами по подавляющему большинству исследованных критериев при оценке иммуногистохимических реакций с бета-катенином, p53, bcl-2, CDX2, CK20 и Ki67, что позволило сделать вывод о нецелесообразности объединения их в единую группу.

Впервые описано соответствие распределения bcl-2, CK20 и Ki67-позитивных клеток в гиперпластических полипах, зубчатых аденомах на широком основании и интактных криптах слизистой оболочки, что может свидетельствовать о неопухолевогой природе гиперпластических полипов и зубчатых аденом на широком основании и требует дополнительного исследования.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Показано, что, несмотря на сложность взаимосвязей между клинической и морфологической характеристикой зубчатых образований цитоплазматического типа, взаимосвязь между наличием дисплазии и степенью расширения базальных отделов крипт отсутствует, что снижает клиническое значение дифференциального диагноза гиперпластических полипов и зубчатых аденом на широком основании.

Также показано, что эктопические крипты и эозинофильные изменения цитоплазмы, являющиеся диагностическими признаками традиционных зубчатых аденом, выявлены на ограниченных участках тубулярных и тубуло-ворсинчатых аденом; при подробном морфологическом сравнении выявлено, что частота встречаемости дополнительных морфологических признаков, параллельно с размером образований, нарастала в ряду тубулярные – тубуло-ворсинчатые – традиционные зубчатые аденомы.

Разработаны подробные шкалы для оценки характера экспрессии бета-катенина, p53, bcl-2, CDX2, CK20 и Ki67, что позволило не только оценить диагностический потенциал каждого из маркеров, но и охарактеризовать биологические взаимосвязи между разными типами предопухолевых образований толстой кишки. Также показано, отсутствие статистически достоверных отличий между гиперпластическими полипами и традиционными зубчатыми аденомами в характере экспрессии бета-катенина, p53, bcl-2, CDX2 и CK20 ни по одному из исследованных

критериев, а также по локализации реакции Ki67. Полученные данные свидетельствуют в пользу биологического сходства гиперпластических полипов и зубчатых аденом на широком основании и ставят под сомнение необходимость их дифференциального диагноза. На основании сравнительного анализа клинической, морфологической и иммуногистохимической характеристики традиционных зубчатых аденом, зубчатых образований цитоплазматического типа и классических аденом предложено исключить традиционные зубчатые аденомы из группы «зубчатые образования» и включить их в группу «классические аденомы», объединив традиционные зубчатые аденомы с тубуло-ворсинчатыми. Указание на наличие любого количества эктопических крипт в патолого-анатомическом заключении в отношении «классических аденом» позволит в дальнейшем оценить их клиническое значение.

### **ЦЕННОСТЬ НАУЧНОЙ РАБОТЫ СОИСКАТЕЛЯ**

Ценность научной работы соискателя состоит в том, что предложены уточнения существующей классификации предопухолевых образований толстой кишки, а именно выделение группы «классические аденомы», включающей тубулярные и тубуло-ворсинчатые аденомы, в том числе с эктопическими криптами, и группы «зубчатые образования цитоплазматического типа», объединяющей гиперпластические полипы и зубчатые аденомы на широком основании. Данное укрупнение подкреплено достоверными различиями между группами по клинико-морфологической характеристики и экспрессии исследованных в работе иммуногистохимических маркеров, а также отсутствием статистически значимой разницы или наличием разницы по меньшему числу исследованных критериев между группами, сформированным согласно классификации ВОЗ. Модернизированная классификация упростит работу врача-патологоанатома и избавит от необходимости отнесения конкретного

образования в одну из ранее существующих групп в отсутствии четких критериев.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Результаты диссертации Харловой О. А. могут быть рекомендованы для применения в патологоанатомических отделениях с целью дифференциального диагноза предопухолевых образований толстой кишки. К настоящему времени результаты работы внедрены в научную работу, в практическую диагностическую работу в медицинском научно-образовательном центре МГУ имени М. В. Ломоносова, в педагогическую работу на ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова.

### **СПЕЦИАЛЬНОСТЬ, КОТОРОЙ СООТВЕТСТВУЕТ ДИССЕРТАЦИЯ**

Диссертация Харловой Ольги Андреевны соответствует паспорту специальности 14.03.02 - «Патологическая анатомия».

### **ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ**

Оформление диссертационной работы соответствует всем требованиям, она написана хорошим литературным языком, понимание работы облегчает логичная структура изложения по принятому плану. Диссертация изложена на 248 страницах, содержит 68 таблиц и 151 рисунок, хорошо иллюстрирующие содержание работы. Во введении раскрыта актуальность темы, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, указаны научная новизна, практическая значимость работы. Список литературы содержит 204 источника, из них 13 отечественных и 191 зарубежных. Обзор литературы и полученные результаты изложены в полной мере. Среди достоинств диссертационной работы следует отметить всесторонний анализ исследуемого вопроса,

последовательность, логичность и аргументированность изложения. Необходимо подчеркнуть способность диссертанта к научному обобщению и комплексному подходу к изучению темы.

### **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ В РАБОТАХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ**

Автором опубликовано 29 работ, из них 11 в рецензируемых журналах. Основные положения диссертационного исследования полностью отражены в опубликованных работах. Материалы диссертации неоднократно были доложены на отечественных и зарубежных конференциях. Автореферат имеет четкую и понятную структуру и в должной мере отражает содержание диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Харловой Ольги Андреевны на тему: «Морфологические и иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики предопухолевых образований толстой кишки» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Малькова Павла Георгиевича, содержит новое решение актуальной научной задачи - оценка формальных морфологических критериев и характера экспрессии иммуногистохимических маркеров бета-катенина, p53, bcl-2, CDX2, CK20 и Ki67 для дифференциальной диагностики предопухолевых образований толстой кишки, имеющей существенное значение для специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. По критериям актуальности темы, методологическому уровню, научному и практическому значению исследования диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от

21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а её автор достоин присуждения  
искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 -  
«Патологическая анатомия». Отзыв обсужден и утвержден на заседании  
кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова Минздрава России». Присутствовало на заседании  
11 чел. Результаты голосования: «за» - 11, «против» - нет, «воздержалось» -  
нет, протокол № 2 от 08.10.2018 г. Отзыв направляется в Диссертационный  
совет Д.208.072.04 на базе Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Российский  
национальный исследовательский медицинский университет им.  
И. И. Пирогова» (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1).

Профессор кафедры патологической анатомии  
ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
доктор медицинских наук, доцент,  
14.03.02 – патологическая анатомия  Рябоштанова Елена Ивановна

Подпись профессора Е.И. Рябоштановой заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова МЗ РФ  
профессор  Ю.А. Васюк

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20,стр.1, ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-стоматологический университет имени  
А.И.Евдокимова» Минздрава России  
Тел.8(495) 609-67-00  
E-mail:[msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)  
Сайт: <http://www.msmsu.ru>