

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Малькова Павла Георгиевича на диссертацию Вандышевой Росицы Андреевны, выполненной на тему: «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

**Актуальность темы исследования.** Необходимость изучения особенностей зубчатых поражений толстой кишки не вызывает сомнений. Современное представление о развитии колоректального рака включает два пути развития – традиционный и зубчаторый путь. Полного понимания молекулярных процессов, отвечающих за канцерогенез по зубчатому пути нет. Зубчаторый путь остается еще мало изученным с точки зрения молекулярно-генетических механизмов развития. Актуальность темы обусловлена имеющимися трудностями в дифференциальной диагностике зубчатых поражений толстой кишки.

Особенности типов зубчатых поражений и значимость получения новых дополнительных маркеров для их дифференциальной диагностики обусловлена разными данными об их злокачественном потенциале. Основными типами образований, являющимися предшественниками колоректального рака, согласно последней классификации ВОЗ от 2019 года, относят сидячие зубчатые поражения и традиционные зубчатые аденомы. Однако, их классификационные критерии размыты. Сложным является определение хотя бы одной расширенной крипты, по последним рекомендациям, для сидячего зубчатого поражения, а не гиперпластического полипа. Данные образования бывают крайне малых размеров, что может явиться причиной неправильной его ориентации при заливке материала в парафиновые блоки. Разработка панели антител для иммуногистохимического типирования этих образований поможет получить новые данные о гистогенезе и прогностических маркерах зубчатых поражений толстой кишки. Комплексные исследования по изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей зубчатых поражений и их типов имеет фундаментальный характер и важное практическое значение.

Автором проведен тщательный анализ современных литературных данных, посвященных изучению патолого-анатомических данных, патогенеза, молекулярно-генетических особенностей зубчатых поражений толстой кишки, представленных с литературным обзором, основанном на материалах 217 источников, в том числе 27 отечественной и 190 зарубежной научной медицинской литературы.

**Новизна полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций.** Автором определены основные отличительные черты каждого типа

зубчатых поражений толстой кишки, основанные на клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных. Так, показано, что малые размеры образования могут иметь не только гиперпластические полипы, но и сидячие зубчатые поражения с дисплазией. Поэтому любые образования, особенно II типа по эндоскопической классификации Kudo подлежат обязательному одномоментному удалению при их обнаружении. На основании молекулярно-генетических данных показано, что все типы зубчатых поражений имеют мутации генов *BRAF* или *KRAS*. Эти данные и разработанные на их основе практические рекомендации позволяют снизить число интервальных колоректальных раков.

Автором впервые был разработан и предложен алгоритм дифференциальной диагностики типов зубчатых поражений, основанный на экспрессии иммуногистохимических маркеров к MUC2, MUC5AC, MUC6, Ki67 и CK20, а также с учетом наличия или отсутствия мутаций генов *KRAS*, *BRAF* и *NRAS* и признаков микросателлитной нестабильности.

**Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы достоверны. Представленные результаты основаны на большом числе наблюдений, включающих 481 зубчатых поражений толстой кишки от 353 пациентов. Деление на три исследуемые группы проводилось на основании морфологических критериев диагностики типов зубчатых поражений толстой кишки в соответствии с классификацией ВОЗ от 2019 года. Каждая группа была оценена и проанализирована с точки зрения клинических, эндоскопических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных.

Для определения иммунофенотипа и молекулярно-генетических особенностей были отобраны 69 образцов зубчатых поражений толстой кишки, разделенных на 3 группы в соответствии с вышеуказанными критериями. Иммунофенотип определялся на основании реакции с пятью маркерами к MUC2, MUC6, MUC5AC, CK20 и Ki67. Молекулярно-биологические данные были получены с помощью иммуногистохимического метода определения наличия микросателлитной нестабильности с маркерами MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 и методом ПЦР с определением мутаций генов *KRAS*, *BRAF* и *NRAS*. Поставленные цели и задачи, направлены на решение основных вопросов, связанных с определением особенностей каждого типа зубчатых поражений толстой кишки, их патогенеза и роли в развитии колоректального рака.

Поставленные задачи были решены с помощью современных методов исследования: клинико-морфологических, эндоскопических, иммуногистохимических (маркеры MUC2, MUC6, MUC5AC, CK20 и Ki67), определения потенциала малигнизации с помощью ПЦР мутаций генов *KRAS*, *BRAF*,

*NRAS*, и иммуногистохимического определения микросателлитной нестабильности. Статистическая обработка данных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов.

Диссертационная работа написана по классической схеме, включает разделы введение, литературный обзор, материалы и методы, результаты исследования, отдельной главой выделены два клинических наблюдения зубчатых поражений червеобразного отростка, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа проиллюстрирована 51 рисунком и микрофотографиями высокого качества, содержит 10 таблиц. Положения и выводы диссертации достоверны, логично следуют из полученных результатов. Результаты исследования обсуждены на международных и всероссийских конференциях. По данным исследования опубликованы 11 печатных работ, из которых 1 в RSCI WoS и 3 в Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение.

**Научно-практическая значимость полученных данных.** Автором описаны пути патогенеза зубчатых поражений, основанные на результатах современного молекулярно-генетического исследования. Выявленные мутации генов *KRAS* и *BRAF* подтверждают особенность зубчатого пути канцерогенеза, связанного в первую очередь с наличием *BRAF* мутации, которую автор диагностировал во всех типах зубчатых поражений толстой кишки и червеобразного отростка. Представлено, что в зубчатом пути может также играть роль наличие мутации гена *KRAS*, и не характерна для этого пути канцерогенеза мутация гена *NRAS*, которая определяется в части колоректальных раков. Диагностированная микросателлитная нестабильность показывает возможность быстрой злокачественной трансформации зубчатых поражений вне зависимости от их типа.

**Личный вклад автора** не вызывает сомнений. Практическая значимость напрямую следует из полученных молекулярно-биологических данных и их сопоставления с клинической информацией, что отражает реальную необходимость полноценного удаления полиповидных образований, особенно плоско-приподнятого вида с дальнейшим патоморфологическим исследованием.

Результаты диссертационного исследования Р.А. Вандышевой внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы».

Принципиальных замечаний нет.

**Заключение.** Диссертация Вандышевой Р. А. на тему: «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика» является научно-квалификационной работой, в кото-

рой решена актуальная научная задача – определение роли зубчатых поражений толстой кишки в развитии колоректального рака, их клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей. Результаты работы имеют фундаментальное и практическое значение для патологической анатомии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Вандышевой Росицы Андреевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 патологическая анатомия, а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 патологическая анатомия.

Заведующий отделом клинической патологии  
Медицинского научно-образовательного центра  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
доктор медицинских наук  
по специальности 14.03.02 (3.3.2) – патологическая анатомия,  
доцент Мальков П. Г.

*Орешинец*

119192, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10  
+ 7 495 531 2735, e-mail: [pmalkov@mc.msu.ru](mailto:pmalkov@mc.msu.ru)

Подпись доктора медицинских наук, доцента Малькова П. Г. заверяю  
Ученый секретарь медицинского научно-образовательного центра  
МГУ имени М.В Ломоносова  
доктор медицинских наук,  
доцент Орлова Я. А.



119192, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10  
+ 7 495 531 2735, e-mail: [YAOrlova@mc.msu.ru](mailto:YAOrlova@mc.msu.ru)

28 октября 2021 г.