

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Андреевой Юлии Юрьевны

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 зубчатых поражений толстой кишки не вызывает сомнений, так как на сегодняшний день доказано, что они являются предшественниками около 30% колоректальных карцином. В практической работе врача-патологоанатома не так давно стали адекватно диагностировать эти новообразования, их чаще относили либо к группе гиперпластических полипов, либо к тубулярным и тубуло-ворсинчатым аденомам. Однако, после появления классификации ВОЗ новообразований желудочно-кишечного тракта в 2010 году, зубчатые поражения были выделены в отдельную группу доброкачественных поражений с описанием четких морфологических критериев.

В группу зубчатых поражений входят три морфологических типа, которые имеют разный потенциал злокачественности и отличные клинические, морфологические и молекулярно-генетические черты. Роль гиперпластических полипов в колоректальном канцерогенезе еще остается спорной. В то же время рассматривается вариант их трансформации сначала в сидячие зубчатые поражения или традиционные зубчатые аденомы, а затем в колоректальный рак. Поэтому крайне важно найти дифференциально-диагностическую панель, которая сможет четко определить тип зубчатых поражений и их злокачественный потенциал. Стоит отметить, что зубчатый путь

канцерогенеза до конца не изучен и остаются до настоящего времени ряд нерешенных вопросов. При этом патоморфологическая диагностика бывает затруднена, особенно часто это возникает при определении гиперпластических полипов и сидячих зубчатых поражений толстой кишки.

Неотъемлемой частью исследования является проведение комплексного клинико-морфологического изучения зубчатых поражений толстой кишки и разработкой дифференциальной диагностической панели иммуногистохимических маркеров для оптимизации диагностики зубчатых поражений.

Р. А. Вандышевой была проведена комплексная всесторонняя оценка и анализ литературных данных, посвященных изучению зубчатых поражений толстой кишки. Список литературы содержит 217 источников, 27 отечественных и 190 зарубежных.

### **Новизна полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна диссертации Р. А. Вандышевой состоит в определении особенностей каждого гистологического типа зубчатых поражений толстой кишки на большом объеме исследованного материала; их клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей, что позволило уточнить основные звенья патогенеза зубчатых поражений и их роли в развитии колоректального рака.

На основании определения фенотипа зубчатых поражений толстой кишки впервые был разработан алгоритм их дифференциальной диагностики с маркерами MUC2, MUC5AC, MUC6, Ki67 и CK20, а также с учетом наличия или отсутствия мутации генов *KRAS*, *BRAF* и *NRAS* и признаков микросателлитной нестабильности.

**Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций** несомненна. Это обусловлено необходимым и достаточным числом исследованных образцов, включающих 481 наблюдение зубчатых поражений толстой кишки от 353 пациентов. Исследованные образцы разделены на основании четких морфологических критериев на три гистологические группы, которые были проанализированы с точки зрения клинических, эндоскопических, гистологических и гистохимических данных. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования были проведены на 69 образцах зубчатых поражений толстой кишки, с панелью из 5 антител для определения фенотипа, 4 иммуногистохимических маркеров микросателлитной нестабильности и методом ПЦР с определением мутации генов *KRAS*, *BRAF* и *NRAS*. Сформулированные в диссертации цели и задачи, направлены на решение основных фундаментальных вопросов, связанных с определением роли зубчатых поражений в колоректальном канцерогенезе, изучения особенностей и фенотипа каждого типа зубчатых поражений.

Для решения поставленных задач были использованы современные методы исследования, которые позволяют определить фенотип на основании экспрессии иммуногистохимических маркеров MUC2, MUC6, MUC5AC, CK20 и KI67, определения дальнейшего потенциала злокачественной трансформации с помощью ПЦР диагностики мутации генов MAP-киназного пути *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, и иммуногистохимического определения микросателлитной нестабильности. Статистическая обработка данных проводилась с учетом характера распределения, как параметрическими, так и непараметрическими методами.

Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, содержит введение, литературный обзор, главы материалы и методы,

результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, заключение и практические рекомендации, проиллюстрирована 51 рисунками с микрофотографиями высокого качества и графиками, содержит 10 таблиц. Положения и выводы диссертации достоверны, логично вытекают из задач и результатов. Большая часть полученных данных обсуждена на международных и всероссийских конференциях. Результаты работы опубликованы в 11 печатных изданиях, 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.**

Диссертационное исследование Р. А. Вандышевой является фундаментальным, которое вносит значимый вклад в вопросы своевременной диагностики, патогенеза и канцерогенеза предраковых поражений толстой кишки и колоректального рака, носит мультидисциплинарный характер. Представлено комплексное исследование клинических, эндоскопических, патоморфологических, иммуногистохимических и генетических данных о зубчатых поражениях толстой кишки.

Сопоставление клинических, эндоскопических и морфологических данных позволяют обосновать принцип эндоскопического лечения пациентов с диагностированными зубчатыми поражениями толстой кишки. Показано, что даже небольшие образования могут иметь признаки диспластических изменений, выявленные с помощью патоморфологического исследования с применением иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов.

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики с помощью иммуногистохимической панели антител крайне необходим для определения гистологического типа зубчатого поражения в сложных

случаях. Так как своевременное удаление зубчатых поражений позволяет снизить риск дальнейшего развития колоректального рака.

**Личный вклад автора** не вызывает сомнений. Результаты работы Р. А. Вандышевой основаны на самых современных данных о зубчатых поражениях и имеют несомненную значимость для научного и практического применения.

Основные 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 по представленному диссертационному исследованию нет.

### **Заключение**

Диссертация Р. А. Вандышевой на тему: «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - определение роли зубчатых поражений толстой кишки в развитии колоректального рака, их клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенности. Результаты работы имеют важное фундаментальное и практическое значение для патологической анатомии, онкологии, эндоскопии и хирургии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Вандышевой Росицы Андреевны соответствует требованиям п.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.

Профессор кафедры патологической анатомии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Доктор медицинских наук  
по специальности

14.03.02 (3.3.2.) патологическая анатомия  
125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 10/12  
+7 (495) 946-00-58, e-mail: julandr@list.ru

Ю. Ю. Андреева  
*Ю. Ю. Андреева*  
27.10.2021г.

Подпись д.м.н. Ю. Ю. Андреевой заверяю  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., доцент

Т.А. Чеботарёва

