

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.1.177.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА ИМЕНИ
АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от «25» ноября 2021 г. № 16
о присуждении Вандышевой Росице Андреевне, гражданке Российской
Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Зубчатые поражения толстой кишки. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика», по специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия принята к защите 22 сентября 2021 года протокол №12 диссертационным советом 24.1.177.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации www.morfolhum.ru в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Вандышева Росица Андреевна, 15 февраля 1993 года рождения, в 2015 г. с отличием окончила факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Лечебное дело», с 2015 по 2017 гг. проходила ординатуру по специальности «Патологическая анатомия» на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». В настоящее время Вандышева Р.А. работает научным сотрудником лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына». Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-

исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына».

Научный руководитель: Михалева Людмила Михайловна, профессор, доктор медицинских наук, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына».

Официальные оппоненты: 1. Андреева Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ). 2. Мальков Павел Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии и общей патологии, руководитель курса патологической анатомии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), город Москва, в положительном отзыве, подписанным Бабиченко Игорем Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», указала, что диссертация Вандышевой Р.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «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 сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Соискатель имеет 23 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации – 11, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 статьи, 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 7 публикаций – в материалах конференций. Получен 1 патент на изобретение. Все работы написаны в соавторстве. Общий объем публикаций 31 страница.

Наиболее значимые работы:

1. Михалева Л.М., Комлева Р.А. (Вандышева Р.А.), Бирюков А.Е., Н.К. Шахпазян. Зубчатые аденоны толстой кишки: клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика. Архив патологии. 2017;79(1): 19- 27.
2. Михалева Л. М., Вандышева Р.А., Шахпазян Н. К., Федоров Е. Д., Бирюков А. Е., Мидибер К. Ю., Печникова В. В. Сравнительная оценка экспрессии Muc 2, Muc 5AC и Muc 6 в зубчатых новообразованиях толстой кишки. Архив патологии. 2019;81(2):10-17.
3. Mikhaleva L.M., Vandysheva R.A., Midiber K.Yu., Vasyukova O.A., Pechnikova V.V., Patsap O.I., Beylerli O., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Aliev G. Colorectal Serrated Lesions: a Current View on Clinical, Morphological, Molecular, and Genetic Diagnostic Criteria. Current Medicinal Chemistry. 2021. (e-pub).

DOI :10.2174/0929867328666210715125428

Недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На автореферат поступили отзывы: 1. от доктора медицинских наук, профессора, врача-патологоанатома патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону) **Непомнящей Е.М.**, 2. от доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии имени А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва) **Тертычного А.С.**

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» в течение многих лет является одним из ведущих учреждений по изучению молекулярных механизмов неопластической трансформации и онкогенеза. **Выбор официальных оппонентов обоснован** тем, что **Андреева Юлия Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО Российской медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО) является одним из ведущих специалистов в области патологической анатомии и имmunогистохимической диагностики пренеопластических процессов и опухолевых образований разных локализаций; **Мальков Павел Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии и общей патологии, заведующий отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра

ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» является ведущим специалистом в области патологической анатомии опухолевых и неопухолевых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача – определены клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности зубчатых поражений толстой кишки и установлена их роль в канцерогенезе. **Охарактеризованы** клинико-морфологические особенности разных гистологических типов зубчатых поражений толстой кишки в зависимости от размера, эндоскопической картины, локализации, возраста и пола пациентов. **Показано, что** для гиперпластических полипов и традиционных зубчатых аденом характерна левосторонняя локализация, в отличие от сидячих зубчатых поражений, которые располагаются преимущественно в правых отделах толстой кишки. **Определен** иммунофенотип зубчатых поражений толстой кишки и их типов по экспрессии иммуногистохимических маркеров к муцинам – MUC2, MUC5AC, MUC6, маркеру пролиферативной активности – Ki67 и цитокератину – CK20. **Доказано, что** отличительным признаком сидячих зубчатых поражений толстой кишки является экспрессия муцина MUC6. На основании иммуногистохимического и гистохимического методов установлены признаки метаплазии желудочного типа во всех вариантах зубчатых поражений толстой кишки. **Показаны** основные молекулярно-биологические механизмы развития зубчатых поражений и доказано значение мутаций генов *BRAF* и *KRAS*, а также микросателлитной нестабильности высокой степени в эпителии крипт. Молекулярно-биологические изменения – наличие мутаций генов *BRAF*, *KRAS* и микросателлитной нестабильности в гиперпластических полипах подтверждают их участие в канцерогенезе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей трех типов зубчатых поражений толстой кишки и определены их клинические параметры, описан иммуногистохимический фенотип и

наличие молекулярно-генетических нарушений в каждом типе зубчатых поражений, что раскрывает механизмы канцерогенеза по зубчатому пути.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: морфологических, гистохимических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических, морфометрических; проведены анализ, обобщение и корректная статистическая обработка данных. **Изложены** доказательства того, что зубчатые поражения толстой кишки в 1,5 раза чаще наблюдаются у женщин, а размеры зубчатых поражений возрастают в ряду – гиперпластические полипы, сидячие зубчатые поражения, традиционные зубчатые аденоны. **Показано,** что средний размер и локализация сидячих зубчатых поражений толстой кишки достоверно отличаются от гиперпластических полипов и традиционных зубчатых аденона. **Определено,** что зубчатые поражения толстой кишки характеризуются появлением сочетания иммунофенотипических признаков по желудочному и кишечному типу. **Выявлено,** что зубчатые поражения имеют генетические мутации генов *BRAF* (37,7%) и *KRAS* (17,4%), и не характеризуются мутацией гена *NRAS*, и при иммуногистохимическом исследовании определены признаки микросателлитной нестабильности, что подтверждает их роль в канцерогенезе.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обосновывается тем, что **представлены доказательства того, что гиперпластические полипы, сидячие зубчатые поражения и традиционные зубчатые аденоны имеют наряду с характерными гистологическими признаками отличительные макроскопические черты.** На основании проведенного клинико-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований **разработан** и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики зубчатых поражений с применением панели иммуногистохимических маркеров, а также с учетом наличия/отсутствия мутаций генов *KRAS* и *BRAF*. **Установлено,** что в отличие

от других типов сидячие зубчатые поражения экспрессируют желудочный тип муцина MUC6.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными данными. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: ротационный микротом Sacura; световой микроскоп «ZEISS Axiostar plus», микроскоп биологический универсальный Leica DMLB с цветной цифровой камерой DFC420, цифровой сканер Leica Aperio AT2; программное обеспечение Aperio ImageScope 12.4.3; иммуностайнеры Bond-maX (Leica Microsystems, Германия) и Bench Mark Ultra (Ventana, США); микрофотометр NanoDrop (Thermo Scientific, США); термоциклер C1000 с оптическим модулем CFX 96 (Bio-Rad, США). Для решения поставленных задач использован комплекс адекватных современных методов исследования. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили в программах MS Excel, Statistica 10.0. и IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., USA).

Теория исследования построена на известных данных о морфологических критериях зубчатых поражений толстой кишки и их потенциале злокачественной трансформации; идея базируется на поиске различий между морфологическими типами зубчатых поражений толстой кишки, уникальности их клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик, а также их способности к малигнизации. **Использовано** сравнение собственных результатов и данных, полученных другими исследователями по клинико-морфологическим, эндоскопическим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим особенностям зубчатых поражений толстой кишки. **Установлено совпадение** части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о том, что каждый тип зубчатых поражений толстой кишки имеет особенную клинико-

морфологическую картину, признаки желудочной дифференцировки и роли мутаций генов *BRAF*, *KRAS* и наличия микросателлитной нестабильности в канцерогенезе по зубчатому пути. Использованы репрезентативные группы пациентов, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературных данных и определении научной проблемы, планировании и проведении исследования, обработке и анализе результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов, сопоставления с имеющимися в литературе исследованиями и подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Вандышева Р.А. ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 25 ноября 2021 г. диссертационный совет постановил за решение научной задачи – определения клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей зубчатых поражений толстой кишки и их роли в канцерогенезе, имеющей значение для патологической анатомии, онкологии, гастроэнтерологии, эндоскопии и хирургии, присудить Вандышевой Р.А. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 18, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя диссертационного совета 24.1.177.01
член-корр. РАН, д.м.н., профессор Лев Владимирович Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.177.01
д.б.н. Анна Михайловна Косярева
«_26_» __ ноября__ 2021 г.