

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук

Карнаухова Николая Сергеевича

на диссертацию Шушвал Михаила Сергеевича «Морфологическая характеристика фоновых и предопухолевых процессов при карциномах желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия.

**Актуальность темы выполненной работы несомненна и обусловлена** высокой заболеваемостью и смертностью от рака желудка, которая как в России, так и во всем мире в настоящее время остается на лидирующих позициях. Отсутствие значимых успехов в лечении рака желудка во многом связана с гетерогенностью опухолей данной локализации и диагностикой опухолей на поздних стадиях их развития вследствие низкой доступности скрининговых программ в большинстве стран. Кроме того, поиск новых подходов в диагностике и тактике ведения пациентов с предопухолевыми процессами желудка может существенно изменить эпидемиологические показатели в лучшую сторону.

В настоящее время общеизвестной концепцией желудочного канцерогенеза является каскад Коррея, который включает в себя как фоновые, так и предопухолевые патологические изменения. Риск развития рака желудка увеличивается при наличии фоновых и предопухолевых патологических процессов, хронического гастрита, кишечной метаплазии, атрофии, полипов фундальных желез и гиперпластических полипов. На следующем этапе в слизистой оболочке желудка развивается интраэпителиальная неоплазия без признаков стромальной инвазии - дисплазия низкой (слабой) и высокой (тяжелой) степеней. До настоящего времени многие вопросы, связанные с фоновыми и предопухолевыми патологическими процессами в желудке, этапы их развития, взаимосвязи остаются недостаточно изученными. Например, в настоящее время выявлены различные варианты метапластических изменений в желудке, а вопрос о том,

является ли кишечная метаплазия предшественником рака желудка или маркером высокого риска малигнизации остается открытым. Аденокарциномы кишечного типа в желудке характеризуются высокой частотой встречаемости, в настоящее время описаны многие гистологические особенности опухолей этой группы различной степени злокачественности. Тем не менее, количественные структурные характеристики данных новообразований в различных отделах опухолевого узла в научной литературе не охарактеризованы, изучение гисто- и цитоархитектоники аденокарцином с помощью морфометрических методов может послужить основой для уточнения степени злокачественности опухоли.

Морфофункциональные, молекулярные и генетические особенности, так называемой слизистой оболочки желудка, прилежащей непосредственно к опухолевому узлу при карциномах различной локализации, в том числе и при раке желудка, являются предметом ряда современных публикаций, посвященных исследованию феномена полевой канцеризации. В ряде работ при изучении карцином желудка в качестве контроля используется ткань, прилегающая к опухоли - Gastric Normal Adjacent Mucosa (gNAT). Тем не менее, не только генетические и молекулярные особенности gNAT, но и морфологические изменения в слизистой оболочке, прилегающей к опухоли, находятся на стадии начальных разработок и изучены недостаточно.

Очевидно, что для понимания механизмов желудочного канцерогенеза необходимо дальнейшее изучение слизистой оболочки желудка на различных этапах развития неопластического процесса, в том числе и на расстоянии от узла инвазивной карциномы. Это позволит расширить современные представления о желудочном канцерогенезе, углубить понимание ряда теоретических проблем пато- и морфогенеза аденокарцином кишечного типа, а также, возможно, послужит основой для разработки и внедрения адекватных методов морфологической и иммуногистохимической



диагностики пре- и неопластических изменений в желудке в медицинскую практику.

**Целью диссертационной работы** является анализ клинико-морфологических особенностей аденокарцином желудка кишечного типа у пациентов Калининградской области, детальное исследование количественных параметров гисто- и цитоархитектоники в центральных и периферических отделах опухоли, а также оценка частоты, степени выраженности и взаимосвязей выявленных фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка на различном удалении от опухолевого узла.

**Задачи исследования** сформулированы последовательно и четко, включают 5 конкретных задач, в их число входит оригинальная разработка автором алгоритма морфометрического патологоанатомического исследования слизистой оболочки желудка для диагностики фоновых и предопухолевых процессов в желудке.

**Объект исследования** – операционный материал в группе пациентов после операций гастрэктомии и резекции желудка при аденокарциномах желудка кишечного типа, а также после эндоскопических операций ЭРСО/ЭДПО.

**Предмет исследования** – тканевые фрагменты центральных и периферических отделов аденокарциномы желудка кишечного типа, слизистой оболочки желудка при удалении от первичного опухолевого узла - на расстоянии 1 и 2 см от опухоли, проксимальной и дистальной линий резекции.

**Научная новизна** диссертационной работы заключается в том, что получен ряд новых результатов, имеющих важное фундаментальное значение для патологической анатомии, онкологии и гастроэнтерологии. Впервые описана и количественно охарактеризована гетерогенность структурных характеристик узла инвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа,

выявлены различия по ряду параметров цитоархитектоники центральных и периферических отделов опухоли. Впервые проведена оценка частоты, распространенности, степени выраженности фоновых морфологических изменений (атрофия, воспаление, кишечная метаплазия, эпителиальная гиперплазия), предопухолевых и интраэпителиальных неопластических процессов (дисплазии низкой и высокой степени) в прилегающей к инвазивной аденокарциноме слизистой оболочке желудка при удалении от опухолевого узла.

Впервые проведена количественная оценка корреляционных зависимостей между изученными фоновыми и предопухолевыми процессами, полученные автором новые данные позволяют описывают один из недостаточно изученных этапов желудочного канцерогенеза, характеризуют феномен полевой канцеризации в желудке.

Сравнительное количественное иммуногистохимическое исследование маркеров пролиферации и апоптоза Ki-67 и p53 при дисплазиях низкой и высокой степени, выявленных в слизистой оболочке, прилегающей к опухоли и в инвазивных аденокарциномах высокой степени злокачественности, впервые проведенное автором диссертационного исследования, позволяет раскрыть важные моменты морфогенеза рака желудка. Результаты исследования могут быть использованы патологоанатомами для проведения дифференциальной диагностики как фоновых и предопухолевых процессов, так и карцином желудка с помощью оригинального разработанного алгоритма полуколичественной оценки гисто- и цитоархитектоники, маркеров пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке желудка.

### **Научная значимость полученных данных**

Результаты диссертационного исследования углубляют имеющиеся представления о желудочном канцерогенезе и морфогенезе рака желудка кишечного типа, характеризуют важные аспекты недостаточно изученного феномена полевой канцеризации в желудке. Данные, полученные автором,



описывают фоновые и предопухолевые изменения в желудке, такие как атрофия, кишечная метаплазия, воспаление, диспластические процессы в слизистой оболочке желудка при удалении от узла инвазивной карциномы, а также их взаимосвязи, результаты свидетельствуют о возможной роли атрофических, метапластических, гиперпластических и воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка в развитии карцином. Результаты по оценке экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 при дисплазии низкой и высокой степени углубляют имеющиеся представления об этапах морфогенеза рака желудка кишечного типа.

### **Практическая значимость полученных данных**

Выявленная диссертантом гетерогенность узла аденокарциномы кишечного типа в различных ее участках по ряду параметров гисто- и цитоархитектоники свидетельствует о необходимости учета этих структурных особенностей опухоли при определении ее степени злокачественности. Автором продемонстрирована высокая частота фоновых патологических процессов - эпителиальной гиперплазии, кишечной метаплазии и атрофии в слизистой оболочке желудка на расстоянии от первичного опухолевого узла. Это указывает на обоснованность динамического наблюдения за пациентами при выявлении указанных выраженных морфологических изменений и их сочетаний в слизистой оболочке желудка. Случаи дисплазии, локализованной в области линии резекции, выявленные автором, указывают на необходимость определения хирургической линии резекции с учетом данного факта. Результаты по оценке гисто – и цитоархитектоники слизистой оболочки желудка и количественного определения экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики дисплазий низкой, высокой степени и аденокарцином кишечного типа G1.

**Материал и методы исследования:** Диссертационная работа Шушвала М.С. изложена на 154 страницах печатного текста и построена по традиционной схеме: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации.

Достоверность результатов обоснована значительным объемом выборки (134 пациента, 952 тканевых образца) и тщательным морфометрическим исследованием ткани аденокарциномы и слизистой оболочки желудка на различном расстоянии от опухолевого узла.

Материал для исследования был собран автором лично за период с 2019 года и разделен на следующие 3 группы: I-ая группа - 50 случаев (материал после резекции и гастрэктомии), II-ая группа - 22 случая (материал после эндоскопической операции ЭДПО) и III-я группа 62 случая (материал после эндоскопической операции ЭРСО).

Изученные выборки являются достаточными по объему, автором приводятся подробные клинико-морфологические характеристики пациентов из каждой группы.

Для решения поставленных задач диссертантом использован комплекс адекватных задачам исследования современных методов: клинико-морфологический, морфометрический и иммуногистохимический с последующим обоснованным статистическим анализом цифровых данных методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

**Глава «Результаты собственных исследований»** написана четко и ясно, результаты подтверждены необходимыми фотографиями, графиками и таблицами, достоверность их не вызывает сомнений. При выполнении исследований были применены адекватные гистологические, морфометрические и иммуногистохимические методики. Все количественные данные обработаны статистически с определением



статистически значимых различий между выборками, а также корреляционных зависимостей между параметрами. Работа хорошо иллюстрирована и включает 42 рисунка хорошего качества, среди которых преобладают микрофотографии гистологических и иммуногистохимических препаратов с четкими лаконичными подписями, указанием методов окраски и увеличения, в тексте диссертационной работы имеются все ссылки на рисунки и таблицы.

Статистический анализ данных полностью обоснован и проведен методами параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 23.

В главе **«Обсуждение»** результаты собственного исследования раскрыты и интерпретированы в сравнении с имеющимися научными публикациями других авторов, продемонстрирована новизна и значимость полученных результатов, возможные перспективы дальнейших исследований.

**Выводы** сформулированы четко и ясно, полностью соответствуют поставленным в диссертационном исследовании задачам.

**Список использованной литературы** включает 205 современных научных публикаций (85 отечественных источников и 120 зарубежных).

**Личное участие автора:** сбор, вырезка, гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование материала, анализ, обработка и интерпретация полученных данных, формулировка научных положений и выводов, подготовка и публикация статей и докладов на научных конференциях выполнены Шушвалом М.С. лично.

По материалам диссертации соискатель опубликовал 13 научных работ (в том числе 4 – в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ), в которых содержатся основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Основные положения диссертационного исследования представлены на отечественных и зарубежных конференциях и конгрессах.

Работа оформлена согласно требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Замечания**

Значимых замечаний по диссертационной работе не имеется. Выявлены некоторые стилистические неточности, которые не влияют на высокую оценку научного уровня и практической ценности рецензируемой диссертации. Автореферат и опубликованные научные статьи в полной мере отражают содержание диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Михаила Сергеевича Шушвала «Морфологическая характеристика фоновых и предопухолевых процессов при карциномах желудка» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача — выявление клинико–морфологических особенностей аденокарцином желудка кишечного типа, фоновых и предопухолевых патологических процессов в слизистой оболочке желудка, прилегающей к опухоли при удалении от опухолевого узла.

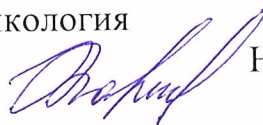
Результаты диссертационного исследования имеют важное научное и практическое значение для патологической анатомии, гистологии, гастроэнтерологии, онкологии, они могут быть использованы в работе врачами-патологоанатомами, эндоскопистами, онкологами и гастроэнтерологами.

По актуальности, научной новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Шушвала Михаила Сергеевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых



степеней» (в редакциях постановления Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия.

Заведующий патологоанатомическим отделением  
ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ,  
кандидат медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология



Николай Сергеевич Карнаухов

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных



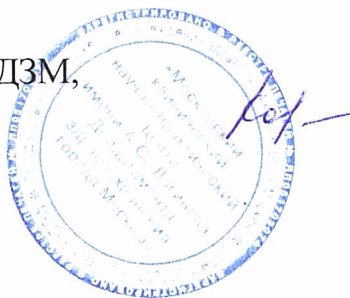
Николай Сергеевич Карнаухов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
"Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы".

Адрес места работы: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6.  
Телефон: +7 (495) 304-30-39, E-mail: [info@mknc.ru](mailto:info@mknc.ru), адрес официального  
сайта организации: [www.mknc.ru](http://www.mknc.ru)

Подпись к.м.н. Карнаухова Николая Сергеевича «заверяю»

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
к.м.н.



Т.А. Косачева

« 01 » ноября 2022 г.