

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01)
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от «18» ноября 2021г. № 25

О присуждении Гокадзе Надежде Несторовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему «Диагностическая значимость маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников» по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 3 июня 2021 года, протокол №17, диссертационным советом Д 001.017.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Гокадзе Надежда Несторовна, «23» октября 1990 года рождения.

В 2012 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года работает в должности врача-онколога отдела организации онкологической помощи центра координации онкологической помощи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение онкогинекологии, заведующий;

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Ашрафьяном Львом Андреевичем, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора – директором НИИ онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 ((в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426). предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Гокадзе Надеждой Несторовной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 62%, общий объем научных изданий составляет 1,6 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Жордания, К.И. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова, И.В. Паниченко, Е.В. Калиничева, **Н.Н. Гокадзе** // Онкогинекология. – 2016. – No 1. – С.36-45.
2. Савостикова, М.В. Новый взгляд на цитоморфологическую диагностику рака яичников / М.В. Савостикова, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, **Н.Н. Гокадзе** // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т.7. – No 3. – С.115-116.
3. Жордания, К.И. Рак эндометрия или рак яичников? / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова, **Н.Н. Гокадзе**, Е.В. Калиничева, В.Н. Дмитриев // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т.15. – No1. – С.63-68.
4. Жордания, К.И. Диагностическая значимость маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников/ К.И. Жордания, **Н.Н. Гокадзе**, М.В. Савостикова, Г.И. Краснощекова, Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук // Онкогинекология. – 2019. – No1. – С.28-35.
5. Жордания, К.И. Клеточная экспрессия маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки у больных tuboовариальным серозным раком / К.И. Жордания, **Н.Н. Гокадзе**, М.В. Савостикова, Г.И. Краснощекова, Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук// Онкогинекология. – 2019. – Т30. – No2.– С.35-42.

6. **Гокадзе, Н.Н.** Иммуноцитохимический анализ аспирационного материала из полости матки в диагностике серозных карцином яичников / Н.Н. Гокадзе, В.Ю. Сельчук, Г.И. Краснощекова, Ю.Г. Паяниди, С.В. Винокурова, К.И. Жордания // Вопросы онкологии. – 2020. – Т.66. – No 2. – С.160-166.

На диссертацию и автореферат поступил отзывы из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер». Отзыв подписан заведующим онкологическим (гинекологическим) отделением №4, доктором медицинских наук Огай Дмитрием Сергеевичем. В отзыве указано, что диссертация Гокадзе Н.Н. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология;

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Отзыв подписан доктором медицинских наук, профессором Хайленко Виктором Алексеевичем, заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования. В отзыве указано, что диссертация Гокадзе Н.Н. представляет собой самостоятельное, законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной медицинской науки, полностью соответствует требованиям «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология;

отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, профессор выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан современный подход к диагностике серозного рака яичников, основанный на иммуноцитохимическом исследовании экспрессии маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки, оценена возможность применения данного метода в дифференциальной диагностике опухолей

яичников, в том числе и high- и low-grade подтипов серозного рака на основании определения экспрессии вышеуказанных маркеров.

Предложена атравматичная и неинвазивная методика аспирации содержимого из полости матки и наиболее рациональный алгоритм исследования экспрессии клеточных маркеров методом иммуноцитохимического анализа аспирационного материала из полости матки больных серозным раком яичников.

Доказана возможность применения данного подхода в качестве дополнительного метода диагностики серозного рака яичников, а также в качестве вспомогательного диагностического метода для проведения дифференциальной диагностики опухолей яичников.

Введены в рутинную практику атравматичная методика сбора аспирационного материала из полости матки у пациенток с опухолями яичников и алгоритм анализа полученного биологического материала с применением метода жидкостной цитологии и иммуноцитохимического исследования экспрессии маркеров p53, p16, WT1.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о необходимости оптимизации алгоритма определения экспрессии клеточных маркеров, характерных для серозного рака яичников, и их комбинации именно в клеточном содержимом из полости матки и разработке неинвазивного атравматичного подхода к получению этого биологического материала.

Применительно к проблематике диссертации результативно **показана** необходимость изучения диагностической значимости экспрессии клеточных маркеров в содержимом полости матки в диагностике опухолей яичников, а также наиболее оптимального метода ее оценки, который может быть широко внедрен в клиническую практику для определения гистологического подтипа

опухоли и выбора наиболее рациональной тактики лечения этой категории больных на амбулаторном этапе.

Изложены убедительные доказательства того, что научное исследование выявило статистически значимые различия экспрессии маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки больных серозным раком яичников обоих гистологических подтипов, а также больных доброкачественными и метастатическими опухолями яичников.

Раскрыты основные преимущества иммуноцитохимического метода исследования аспирационного материала из полости матки в диагностике серозного рака яичников.

В данной работе **изучена** диагностическая значимость экспрессии маркеров p53, p16, WT1 и их комбинации в аспирационном материале из полости матки у больных серозным раком яичников.

Проведена модернизация алгоритма иммуноцитохимического исследования аспирационного материала из полости матки больных серозным раком яичников.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике и лечении больных серозным раком яичников.

Проведён анализ диагностической значимости экспрессии маркеров p53, p16, WT1 в аспирационном материале из полости матки, который выявил, что показатели диагностической информативности комбинации маркеров p53, p16, WT1 и их комбинации превышают таковые, чем каждого маркера в частности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена за счёт современных взглядов на овариальный канцерогенез, согласно которым значительное количество наблюдений серозного рака яичников имеет экстраовариальное происхождение, в связи с чем поиск злокачественных клеток и их высокочувствительных и специфичных диагностических маркеров именно в клеточном содержимом из полости матки, а также разработка наиболее оптимального метода их определения приобретает особую значимость.

Идея базируется на возможности получения диагностически информативного биологического материала из полости матки атравматичным неинвазивным способом с применением двухпросветного силиконового катетера с последующим выявлением в нем клеток карциномы и определением экспрессии ключевых для серозного рака яичников клеточных маркеров.

Установлена высокая специфичность иммуноцитохимического метода исследования экспрессии маркеров p53, p16 и WT1 и их комбинации в аспирационном материале из полости матки больных III–IV стадиями серозного рака яичников обоих гистологических подтипов (high-grade, low-grade) при невысокой чувствительности, что позволяет использовать метод в качестве дополнительного, но не в качестве скрининга.

Использованы современные методики обработки информации: статистический анализ полученных в ходе исследования данных и построение диаграмм выполнен с помощью программ STATISTICA 8 (Stat Soft Inc, США) и Med Calc для Windows, version 15.1 (Med Calc Software, Бельгия). При проверке статистических гипотез о наличии взаимосвязи между переменными и изучении частот непараметрических переменных был использован критерий критерий χ^2 (Пирсона) с указанием его значения и уровня значимости (p) для двустороннего (асимптоматического) теста. Статистический анализ эффективности

использования различных комбинаций маркеров, а также цитологического метода производился путем построения логистических регрессионных моделей с последующим ROC-анализом. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 272 больных, находившихся на обследовании и лечении в «ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2019 гг. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

На заседании 18 ноября 2021 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной задачи, имеющей важное значение для развития онкологии - повышения эффективности диагностики серозного рака яичников на основании иммуноцитохимического исследования аспирационного материала из полости матки, определения возможностей метода в проведении дифференциальной диагностики опухолей яичников и оценку диагностической значимости экспрессии маркеров p53, 16, WT1 и их комбинации в данном биологическом материале, присудить Гокадзе Надежде Несторовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 - Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25

человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

18 ноября 2021 г.