

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко



« 17 » *февраля*

2020

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Амирханян Армине Самвеловны на тему «Особенности диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Амирханян Армине Самвеловны посвящена особенностям диагностики и тактики ведения женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека. Тема актуальна ввиду высокой частоты встречаемости заболевания среди женщин репродуктивного возраста и доказанной значимой ролью цервицитов в развитии предрака и рака шейки матки. Согласно данным ряда авторов, цервициты диагностируются у каждой третьей пациентки с патологией шейки матки. Вирус папилломы человека как основной этиологический фактор канцерогенеза способен инициировать и поддерживать хроническое

воспаление. Присутствие вируса - угроза генетической стабильности и повышения вероятности развития трансформации клеток. По данным литературы около 50-80% женщин подвержены инфицированию вирусом папилломы человека в течение 2-3 лет после начала половой жизни. На сегодняшний день накоплен достаточный опыт ведения пациенток с хроническим цервицитом, но не до конца изучена роль вируса папилломы человека в развитии и поддержании хронического воспаления шейки матки и неоднозначна тактика ведения женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека. Поиск эффективных методов диагностики и прогнозирования течения заболевания путем определения молекулярно-генетических маркеров хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека в настоящее время, представляется актуальным.

Научная и практическая ценность диссертации

Автором детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, результаты лабораторного и инструментального обследования 202 женщин. В результате проведенного исследования получены новые научные данные. Изучена частота выявления хронического цервицита ассоциированного с вирусом папилломы человека, определены наиболее часто встречающиеся типы вируса папилломы человека и оценена роль вирусной нагрузки в развитии заболевания. Определены клинико-морфологические, колпоскопические и молекулярно-генетические особенности хронического цервицита ассоциированного с вирусом папилломы человека.

Впервые проведено комплексное изучение экспрессии 21 гена человека регулирующих пролиферацию и клеточный цикл (*KI67, CCND1, CDKN2A/P16*), апоптоз (*BCL2*), рецепторный аппарат клеток (*PGR, EGFR*), генов врожденного иммунитета (*IFNAR1, IL1RN, IL1b, IL10, IL18, TNF α , GATA3, TLR4, TGFB1, CD68, CXCL5, CXCL10, CXCL13*), матриксных металлопротеиназ (*MMP8, MMP9*) у пациенток с хроническим цервицитом,

ассоциированным с вирусом папилломы человека в качестве критериев оценки воспалительной реакции и прогноза заболевания.

Определена роль иммунорегуляторных молекул *IL10*, *IL1RN* и *TGFB1* в контроле за воспалительной реакцией, а также рецепторов прогестерона (*PGR*) и эпидерmalного фактора роста (*EGFR*), определяющих процессы пролиферации и регенерации эпителия шейки матки.

Исследован статус метилирования гена *WIF1* в качестве неинвазивного маркера в диагностике хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека, позволяющий прогнозировать развитие предрака и рака шейки матки.

Практическая значимость работы заключается в усовершенствовании диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека с учетом результатов жидкостной цитологии, ВПЧ-генотипирования, расширенной кольпоскопии, исследования транскрипционного профиля генов *CDKN2A/p16*, *IL10*, *IL1 β* , *TNF α* , *CD68* и бисульфитного секвенирования гена *WIF1*.

Разработана диагностическая модель расчета индекса воспаления для определения локального воспалительного процесса шейки матки, учитывающая уровень экспрессии 4 маркеров: *IL10*, *IL1 β* , *TNF α* и *CD68*. При хроническом цервиците, ассоцииированном с вирусом папилломы человека использование модели позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека, на основании комплексного обследования с применением клинико-лабораторных методов исследования с акцентом на молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса шейки матки.

Значимость, полученных соискателем результатов для развития науки и практики

Выполненная Амирханян Армине Самволовной диссертационная работа имеет большое научное и практическое значение.

Научная ценность полученных результатов генетических исследований в понимании роли экспрессии мРНК гена *CDKN2A/p16*, матриксных металлопротеиназ (*MMP8, MMP9*) и иммунных маркеров воспаления (*TNF α , IL1 β , TLR4, CD68, IFNAR1, IL10, IL1RN, TGFB1*), определяющих подавление местного иммунитета, нарушения микробиоценоза влагалища и поддержания хронического цервицита, открывает новые возможности и перспективу развития дальнейших исследований в этой области.

Практическая значимость работы определяется разработкой алгоритма ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека, определением объема и сроков проведения диагностических и лечебных мероприятий, персонализированным подходом к ведению пациенток в неоднозначных клинических ситуациях, позволяющим исключить необоснованные воздействия на шейку матки, особенно у не реализовавших репродуктивную функцию молодых женщин.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в разработке образовательных программ, лекций для врачей акушеров-гинекологов. Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в практическую работу научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, рекомендованы для работы врачей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров. С учетом научной ценности изучения экспрессии мРНК генов, регулирующих пролиферацию и клеточный цикл (*CDKN2A/p16*), матриксных

металлопротеиназ (*MMP8*, *MMP9*), генов врожденного иммунитета (*TNF α* , *IL1 β* , *TLR4*, *CD68*, *IFNAR1*, *IL10*, *IL1RN*, *TGFB1*) и рецепторный аппарат клеток (*PGR*, *EGFR*) у пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека, следует рекомендовать продолжить дальнейшие исследования в этой области в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, 6 из которых входят в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и индексируемых в SCOPUS.

Заключение

Таким образом, диссертация Амирханян Армине Самвеловны на тему: «Особенности диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по усовершенствованию диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека, имеющей существенное значение в гинекологии, что соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в ред. от 21.04.2016 г. № 335, 28.08.2017, № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Амирханян Армине Самвеловны на тему «Особенности диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией» обсужден и утвержден на научной

конференции кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (протокол № 2 от « 14 » декабря 2020 г.)

Подзолкова Наталия Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор.
Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Подзолковой Н.М.
удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru



Савченко Людмила Михайловна