

Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по докторской диссертации Амирханян Армине Самволовны 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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, позволяющая применить полученные результаты клинических, колпоскопических, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования в усовершенствовании диагностики и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека.

предложены оригинальные суждения о диагностической и прогностической значимости транскрипционного профиля генов CDKN2A/p16, IL10, IL1 β , TNF α , CD68 и бисульфитного секвенирования гена WIF1.

доказана перспективность использования определения неинвазивным методом представленности мРНК генов (CDKN2A/p16, IL10, IRNAR1, IL1B, TNFA, TLR4, CD68, TGFB1, MMP9) и метилирования гена WIF1.

введен новый термин, такой как диагностическая модель расчета индекса воспаления (ИВ) для определения локального воспалительного процесса шейки матки, учитывающая уровень экспрессии 4 маркеров: IL10, IL1 β , TNF α и CD68, использование которой позволяет оценить и прогнозировать течение воспалительного процесса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о патогенезе хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека (повышение экспрессии мРНК гена CDKN2A/p16 - белка-супрессора опухолевого роста, каскадная активация факторов иммунитета (TNF α , IL1 β , TLR4, CD68, IFNAR1, IL10, IL1RN, TGFB1) и провоспалительных маркеров MMP8 и MMP9, снижение экспрессией мРНК генов EGFR и PGR приводящее к подавлению нормальной регенерации эпителия шейки матки, а также повышение экспрессии мРНК генов CDKN2A/p16 и IL10 при папилломавирусной инфекции определяющее подавление местного иммунитета и способствующее нарушению микробиоценоза влагалища);

результативно использован комплекс существующих методов диагностики хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека, включающий возможность выявления клинико-морфологических, колпоскопических и молекулярно-генетических маркеров данного осложнения;

изложены положения, объясняющие патогенез и клинические проявления хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека;

раскрыта новая проблема, связанная с поиском современных неинвазивных методов диагностики, оценки степени выраженности воспалительного процесса в эпителии шейки матки и прогнозирования течения заболевания на основании исследования экспрессии мРНК генов (CDKN2A/p16, IL10, IRNAR1, IL1B, TNFA, TLR4, CD68, TGFB1, MMP9) и метилирования гена WIF1.

изучены связи повышения уровней экспрессии мРНК генов CDKN2A/p16 и иммунорегуляторного цитокина IL10 при папилломавирусной инфекции и подавления местного иммунитета и нарушения микробиоценоза влагалища.

проведена модернизация существующей тактики ведения хронического цервицита, ассоцииированного с вирусом папилломы человека с

возможностью замены активной тактики ведения на выжидательную тактику, с применением новых высокоэффективных неинвазивных методов диагностики (исследования транскрипционного профиля генов CDKN2A/p16, IL10, IL1 β , TNF α , CD68 и бисульфитного секвенирования гена WIF1).

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов НПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России алгоритм ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ на основании комплексного обследования с применением клинико-лабораторных методов исследования с акцентом на молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса шейки матки.

определены перспективы практического использования диагностической модели расчета индекса воспаления для определения локального воспалительного процесса шейки матки при ВПЧ-ассоцииированном хроническом цервиците, учитывая уровень экспрессии 4 маркеров: IL10, IL1 β , TNF α и CD68, позволяющей прогнозировать течение воспалительного процесса.

создана система практических рекомендаций по ведению пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ.

представлены рекомендации для более высокого уровня понимания патогенеза, клинического течения, диагностики, прогнозирования и тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик: цитологическое исследование (жидкостная цитология) сосков и гистологическое исследование биоптатов шейки матки; ВПЧ-тестирование (HPVквант-21) методом ПЦР-РВ; комплексное исследование микробиоценоза влагалища - тест-система «Фемофлор 16» (Россия) и ИППП (комплект реагентов TNC КОМПЛЕКС)

методом ПЦР-РВ; расширенная кольпоскопия; микроскопия вагинальных мазков; исследование транскрипционного профиля мРНК 21 генов человека в соскобах цервикального канала методом количественной ПЦР-РВ с предварительной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) (реактивы и детектирующие амплификаторы производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия); определение уровня метилирования промоторного участка гена WIF1 методом бисульфитного секвенирования гена с использованием универсальных праймеров M13: M13F и M13R и анализ продуктов реакции на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer.

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными ранее данными по факторам риска развития заболевания (Nwachokor F.N. и соавт. 2013; Mittal S. и соавт. 2017; Feng Y.K. и соавт. 2015), этиологии, патогенезу (Snijders P. и соавт. 2003; Hesselink A.T. и соавт. 2009) и тактике ведения (Cubie H.A. и соавт. 2013; Gillet E. и соавт. 2012; Olaniyan O.B. 2002) женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека.

идея базируется на анализе практики и обобщении накопленного опыта ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека (Blatt A.J. и соавт. 2015; Bornstein J. и соавт. 2012; Caixeta R.C. и соавт. 2015; Denny L.A. и соавт. 2012)

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по поиску новых маркеров диагностики и прогнозирования ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки (Bergeron C. и соавт. 2015, Calil L.N. и соавт. 2014), а также тактики ведения пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека (Di Paola M. и соавт. 2017; Elfgren Km. и соавт. 2017)

установлены совпадения авторских результатов с данными зарубежных авторов по выявлению ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита (Jahic M. и соавт. 2016), распространенности различных генотипов вируса

папилломы и роли вирусной нагрузки в развитии заболевания (Zhao J. и соавт. 2017; Hesselink A.T. и соавт. 2009), нарушений микробиоценоза влагалища и поддержания хронического воспаления (Weijiao G. и соавт. 2013), изменения экспрессии мРНК гена CDKN2A/p16 и IL10 (Bleutu C. и соавт. 2009; Bergeron C. и соавт. 2015; Kyrgiou M. и соавт. 2017).

использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows v.22. IBM, USA.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии в выбора темы диссертационной работы, в определении цели, подготовке аналитического обзора, постановке задачи, в разработке дизайна диссертации, в систематизации, оформлении и анализе клинико-анамнестических данных по теме работы, сборе биологического материала, анализе медицинской документации, статистической обработке данных и научном обобщении полученных результатов. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, определении научной новизны и практической значимости проведенного исследования, а также подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения Диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент



Аполихина И.А.



Уварова Е.В.



Яроцкая Е.Л.