

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии» д.м.н.,

профессор В.А. Петрухин

“ 07 ” *августа* 2020 г.



ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Сычевой Елены Геннадьевны на тему «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ ВР) являются главным этиологическим фактором развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. При длительной персистенции ВПЧ ВР нарушаются процессы созревания и дифференцировки эпителиальных клеток, что приводит к формированию «малых» форм поражений шейки матки с последующим развитием предрака и рака шейки матки (РШМ). Выбор правильной тактики ведения пациенток с «малыми» поражениями шейки матки является ключевым моментом в профилактике предраковых заболеваний. В связи с этим возникает необходимость в поиске и определении эффективных маркеров для прогнозирования течения и раннего выявления групп с высоким риском прогрессирования заболевания до тяжелой дисплазии шейки матки (HSIL) и РШМ при помощи молекулярно-генетических методов исследования.

Создание комплекса молекулярно-генетических предикторов для прогнозирования течения неопластической трансформации и риска развития РШМ является новым и перспективным направлением для поиска прогностических и диагностических маркеров, что подтверждает своевременность и важность диссертационной работы.

Диссертационная работа Сычевой Е.Г. посвящена поиску новых маркеров, ранней диагностике и прогнозированию течения «малых» форм поражения шейки матки на основе изучения молекулярно-генетических методов исследования.

**Научная новизна исследования и полученных
результатов, выводов и практических рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В проведенном исследовании среди 444 ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста впервые установлена высокая частота встречаемости «малых» форм поражения шейки матки. В проведенном комплексном клиничко-лабораторном обследовании 211 женщин репродуктивного возраста были определены типы ВПЧ с оценкой вирусной нагрузки, уровни экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты генов человека (мРНК), отвечающих за процессы регуляции клеточного цикла, репликации и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), утилизации белков, организации цитоскелета и клеточной инвазии, синтеза микроРНК, апоптоза, адгезии и передачи сигналов с клеточной поверхности клетки, рецепторного аппарата клетки и иммунной системы человека. В ходе динамического наблюдения у 129 пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки определены наиболее значимые типы ВПЧ, персистенция которых способствовала формированию неоплазии и прогрессированию заболевания. Автором впервые отмечено, что в формировании неоплазии участвовали ВПЧ 16, 58, 39, 18, 51 типов. При персистенции ВПЧ ВР и прогрессировании неоплазии установлено статистически значимое снижение

мРНК генов к рецепторам прогестерона, эстрогена, генов, отвечающих за процессы апоптоза и повышение уровня маркеров, отвечающих за иммунную систему.

Полученные результаты позволили диссертанту разработать модель расчета индекса риска прогрессии (ИРП), учитывающую уровни экспрессии мРНК 11 генов и наличие ВПЧ ВР. Определены значения экспрессии мРНК генов, обладающие наибольшей прогностической ценностью, позволяющие с высокой достоверностью спрогнозировать характер течения патологического процесса. О высоком риске прогрессирования патологического процесса до развития HSIL и РШМ свидетельствуют значения ИРП более 50 баллов (ИРП>50). В соответствии с полученными данными была рассчитана прогностическая ценность положительного и отрицательного результата.

Прогностическая ценность положительного результата для «малых» форм поражения эпителия шейки матки составила 65,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 91,4%. Предложенная модель ИРП у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки позволяет определить риск прогрессирования заболевания, не диагностируемого стандартными методами исследования.

Таким образом, полученные результаты позволили разработать алгоритм ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом клинико-лабораторных методов исследования и молекулярно-генетических маркеров.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Проделанная работа, ее результаты и выводы имеют большую практическую значимость. В результате проведенного исследования была разработана модель расчета (ИРП) при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки, учитывающая уровни экспрессии 11 генов мРНК – *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2* и

наличие ВПЧ канцерогенного риска. По результатам исследования определена практическая значимость модели расчета индекса риска прогрессии для ранней диагностики неопластических процессов шейки матки. Для выявления пациенток с высоким риском развития РШМ целесообразно включение модели ИРП в комплексное обследование пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки.

Разработана профилактическая тактика ведения с учетом предложенной модели ВПЧ-позитивных женщин, в том числе при персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Внедрение оптимизированного алгоритма ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом значений ИРП, будет способствовать раннему выявлению предраковых заболеваний и рациональному лечению.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала и с использованием современных методов исследования. Результаты проведенного исследования изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы, состоят из 26 таблиц, 29 рисунков, являются статистически достоверными. Диссертационный материал обработан с применением методов непараметрического анализа.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в алгоритме ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки.

Применение молекулярно-генетических методов исследования с оценкой ИРП может способствовать не только предупреждению развития цервикального рака, снижению числа неоправданных вмешательств на шейке матки у женщин репродуктивного возраста.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 19 печатных работах, из которых 6 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку данной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Сычевой Елены Геннадьевны на тему «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», выполненная под руководством доктора медицинских наук Назаровой Нисо Мирзоевны и доктора биологических наук, Бурменской Ольги Владимировны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной задачи – оптимизации алгоритма ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки в контексте ранней и дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки.

По актуальности, объёму, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Сычевой Елены Геннадьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Сычевой Е.Г. на тему «Прогнозирование риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки при «малых» формах поражения эпителия, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией» обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» протокол № 7 от « 7 » апреля 2020 года.

Рецензент:

Заместитель директора ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук,
профессор РАН


Сычова

101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а
guzmoniiag@gmail.com

Подпись ведущего научного сотрудника с кафедрой физиологического
отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ д.м.н. за

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук


Сычова
Николевна Никольская