

## 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 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

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований**

*разработана* новая научная идея, расширяющая представление о роли молекулярных биомаркеров мРНК 11 генов *MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, EXO1, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2*, как прогностических предикторов формирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий у пациенток с «малыми» формами поражения;

*предложены* оригинальные суждения о прогностической значимости мРНК 11 генов у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки для прогнозирования течения неопластического процесса и выявления группы высокого риска по формированию предрака и рака шейки матки;

*доказана* перспективность и целесообразность использования метода в прогнозирование течения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки в качестве дополнения к клиническим и морфологическим методам диагностики;

*введен* новый алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом молекулярных биомаркеров, позволяющий исходно выявлять пациенток с высоким риском развития тяжелых неоплазий и РШМ неинвазивным способом;



## **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* методики, вносящие вклад в расширение представлений о роли молекулярно-генетических биомаркеров, позволяющих выявлять пациенток с высоким риском формирования тяжелых неопластических процессов и РШМ;

*применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс существующих базовых диагностических методов исследования состояния эпителия шейки матки – морфологических, кольпоскопических, молекулярно-генетических (ВПЧ-генотипирование, определение мРНК генов человека);

*изложены* доказательства различия уровней экспрессии мРНК 11 генов и установлены их прогностические возможности для своевременного выявления групп с высоким риском прогрессии неопластического процесса и РШМ;

*раскрыты* существенные проявления теории по различиям уровня экспрессии мРНК генов при «малых» и «тяжелых» поражениях шейки матки, определена их связь с неопластическим процессом и изложены доказательства целесообразности включения указанных молекулярно-генетических маркеров в комплексное обследование пациенток с цитологическим заключением ASCUS, LSIL;

*изучены* причинно-следственные связи изменения уровня экспрессии мРНК генов при формировании неопластической трансформации шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения (наличие и /или персистенция ВПЧ ВР, ASCUS, LSIL);

*проведена* модернизация существующей тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с «малыми» формами поражения шейки матки с учетом молекулярно-генетических маркеров – разработанной модели расчета индекса риска прогрессии (ИРП);



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

*разработан и внедрен* в практическую деятельность научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки с учетом значения индекса риска прогрессии (ИРП), использование которого позволит неинвазивным способом прогнозировать течение процесса и способствовать раннему выявлению пациенток с высоким риском формирования HSIL и РШМ;

*определены* перспективы практического использования модели расчета индекса риска прогрессии (ИРП) на основании определения уровня мРНК 11 генов *MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, EXO1, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2* и наличия ВПЧ ВР с целью своевременного выявления групп риска по формированию цервикальных интраэпителиальных неоплазий;

*создана* система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения ВПЧ-положительных пациенток с цитологическим заключением NILM, ASCUS или LSIL, с учетом уровня экспрессии молекулярно-генетических маркеров и значения ИРП, для раннего выявления группы риска развития HSIL;

*представлены* предложения по дальнейшему совершенствованию ведения женщин репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, с учетом панели молекулярных маркеров (значения ИРП), который позволит своевременно выявлять группу по формированию CIN среди пациенток с «малыми» формами;

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных молекулярно-генетических методик, включая ПЦР с детекцией в режиме



реального времени: определение 21 типа ВПЧ с оценкой вирусной нагрузки и уровня экспрессии мРНК генов. Измерение показателей мРНК генов проводилось с использованием реактивов (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач. Расчет уровня экспрессии мРНК исследуемых генов осуществлялся методом сравнения пороговых циклов относительно референсных генов B2M, GUSB, TBT. При разработке модели ИПП использовали метод логической регрессии, учитывающий уровень экспрессии мРНК 11 генов *MKI67*, *CDKN2A*, *CCNB1*, *MYBL2*, *EXO1*, *ANLN*, *UBE2T*, *PGR*, *ESR1*, *BAG1*, *BCL2*, а также наличие ВПЧ. Критические значения вероятности (точка cut-off) установлены с использованием ROC-анализа при сравнении дискриминирующих образцов. Диагностическая чувствительность определения ИПП при HSIL составила 83,9%;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными по изучению уровня экспрессии молекулярных маркеров при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести и раке шейки матки (Del Pino M., 2015; Hong A.M., 2019; Nuovo G., 2019; den Boon J.A, 2015; Varga Z., 2017; Bekkers R.L., 2005; Rodriguez A.C., 2008; Weaver B., 2011; Insinga R.P., 2010; Yu J., 2017; Mittal S., 2017; Ki E.Y., 2019);

*идея базируется* на анализе практических данных одномоментного проспективного исследования, пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки, современных сведениях об этиологии, патогенезе папиллома вирусной инфекции, а также на анализе результатов практической деятельности на базе научно-поликлинического отделения (заведующий – д.м.н. Прилепская В.Н.) и Института репродуктивной генетики (директор – д.б.н., профессор РАН Трофимов Д.Ю.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.



*использованы* сравнения авторских данных по уровню экспрессии мРНК генов у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки с данными зарубежных исследований;

*установлены* совпадения авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (с авторами Hong A.M., 2019; Nuovo G., 2019; den Boon J.A, 2015; Varga Z., 2017; Bekkers R.L.,2005; Yu J., 2017),

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (211 пациенток), позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и программы «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v. 17.0.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии соискателя на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе и определении темы диссертационной работы, дизайне исследования, поиске и мониторинге данных литературы по теме диссертации, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимала участие в ведении пациенток, включенных в исследование, участвовал в сборе материала, получении, анализе и интерпретации экспериментальных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертационной работы, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.



Проект заключение диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208. 125. 01:

доктор медицинских наук, профессор

Чернуха Г.Е.

доктор медицинских наук, профессор

Федорова Т.А.

доктор медицинских наук, профессор

Гус А.И.