

### Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, 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 Агтгоевой Джамили Исмаиловны «Липидомные и молекулярно-генетические маркеры в диагностике предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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

*разработана* новая научная идея, расширяющая представление о роли липидов-биомаркеров, относящихся к классам холестеринových эфиров (CE), фосфатидилхолинов (PC), церамидов (Cer) и сфингомиелинов (SM), позволяющие дифференцировать доброкачественные, предраковые процессы и рак шейки матки;

*предложены* оригинальные суждения о различии липидного профиля эпителия шейки матки при норме, воспалительных заболеваниях, предраковых поражениях и раке шейки матки;

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



*введены* новые понятия в отношении ведения пациенток репродуктивного возраста с заболеваниями шейки матки с учетом разработанной панели липидов- биомаркеров, позволяющий выявлять пациенток с наличием тяжелых неоплазий и раком шейки матки неинвазивным способом;

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

*доказаны* методики, вносящие вклад в расширение представлений о роли липидных биомаркеров, позволяющие выявлять пациенток с тяжелыми неопластическими процессами и РШМ;

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

*изложены* доказательства различия в уровнях липидов, относящихся к классам холестериновых эфиров, фосфатидилхолинов, церамидов и сфингомиелинов, позволяющие дифференцировать степень тяжести неопластического процесса и РШМ;

*раскрыты* существенные проявления теории по различиям уровня липидов при доброкачественных и предраковых поражениях шейки матки, определена их связь с неопластическим процессом и изложены доказательства целесообразности включения указанных липидов в качестве потенциальных биомаркеров в комплексное обследование пациенток с цитологическим заключением ASCUS, LSIL, гистологическим диагнозом HSIL (CIN I-II);

*изучены* причинно-следственные связи различия уровня липидов при формировании неопластической трансформации эпителия и раке шейки матки;

*проведена* модернизация существующего алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста с поражениями шейки матки с учетом данных



хромато-масс-спектрометрической диагностики для раннего выявления тяжелых поражений шейки матки (HSIL и РШМ).

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

*разработаны и внедрены* новые универсальные методики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки с учетом разработанной панели липидов-биомаркеров в практическую деятельность научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, который будет способствовать раннему выявлению HSIL и РШМ неинвазивным способом;

*определены* пределы и перспективы практического использования разработанной панели липидов неинвазивным способом для ранней диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии;

*создана* система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения ВПЧ-позитивных пациенток с цитологическим заключением NILM, ASCUS, LSIL, с учетом оценки липидома эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии для выявления более тяжелых поражений (HSIL);

*представлены* предложения по дальнейшему совершенствованию ведения женщин репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, с учетом установленной панели липидов-биомаркеров, которая позволит своевременно выявлять группу с HSIL и РШМ;

**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,



уровня экспрессии мРНК генов, липидомный анализ соскобов эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрией. Статистический анализ проводился с использованием скриптов на языке R (3.3.3) в среде RStudio (1.383 GNU). Для липидов выбор липидов для построения логистической регрессии осуществлялся с использованием теста Манна-Уитни с порогом 0.05, а также с помощью информационного критерия Акаике и дискриминантного анализа проекций на скрытые структуры. Итоговая классификационная модель для каждого режима ионов строилась на основе 10 логистических регрессий для дискриминации каждой пары по принципу «1 против 1». Тестирование итоговой модели производилась внутренней кросс-валидацией по отдельному объекту. Прогностическая ценность каждого диагноза оценивались как число верно поставленного диагноза/число поставленных соответствующих диагнозов. Разработанная модель для диагностики HSIL по липидному профилю соскобов эпителия шейки матки, характеризующаяся точностью 79% (чувствительность - 83%, специфичность - 88%);

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными по изучению уровня липидов-маркеров при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести и раке шейки матки (Shamseddine A.A., Airola M.V., 2015; Hannun Y.A., Obeid L.M., 2018)];

*идея базируется* на анализе практических данных одномоментного проспективного исследования, пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести и раке шейки матки, современных сведениях об этиологии, патогенезе папилломавирусной инфекции, а также на анализе результатов практической деятельности на базе научно-поликлинического отделения (заведующий – д.м.н., проф. Прилепская В.Н.) и Отдела системной биологии в медицине (заведующий – д.ф.м.н., Франкевич В.Е.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.



*использованы* сравнения авторских данных по уровню липидного профиля эпителия шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки с данными зарубежных исследований;

*установлены* качественные и количественные совпадения авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (с авторами А.М. Porcari, 2018);

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки (116 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 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Чернуха Г.Е.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор

член-корреспондент РАН



Уварова Е.В.

доктор медицинских наук, доцент



Солопова А.Е.