

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением аллергологии и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства Шульженко Андрея Евгеньевича, на диссертацию Душкина Александра Дмитриевича на тему: «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

3.2.7. Аллергология и иммунология

Актуальность избранной темы

Диссертация Душкина Александра Дмитриевича посвящена изучению маркеров мукозального иммунитета у больных папилломавирусной инфекцией шейки матки и возможности их использования для прогнозирования возникновения и течения этого заболевания, а также для оценки эффективности фотодинамической терапии.

Папилломавирусная инфекция шейки матки является основной причиной развития рака шейки матки. Несмотря на то, что за последние десятилетия был накоплен существенный опыт по диагностике и лечению пациенток с папилломавирусной инфекцией шейки матки, многие вопросы (предикторы тяжести течения заболевания, особенности течения инфекции в различных клинико-эпидемиологических группах, экспрессия Toll-подобных рецепторов, эффективность фотодинамической терапии) остаются малоизучены. Расширению знаний препятствует малое количество пациенток, включенных в аналогичные исследования, которые находятся в различных фазах менструального цикла и являются представителями разных этнических групп. Исходя из этого, изучение течения папилломавирусной инфекции шейки матки является крайне актуальным с позиции показателей мукозального иммунитета на большой выборке пациенток и

эффективности фотодинамической терапии. Не менее важными являются вопросы по прогнозированию степени тяжести папилломавирусной инфекции шейки матки.

Вышеописанные характеристики делают диссертацию Душкина Александра Дмитриевича на тему «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции» современным, актуальным исследованием не только с позиции научных исследований, но и с позиции практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Душкина Александра Дмитриевича представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и методологическом уровне. Для обоснования цели, методологии исследования и интерпретации полученных результатов использован большой объем литературных данных, подвергнутых глубокому критическому анализу. Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, согласуются с заявленной целью исследования и поставленными задачами, в полной мере обоснованы результатами проведенного исследования. Объем данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы и научные положения – обоснованными.

Достоверность и новизна результатов исследования, полученных результатов

Автором впервые разработан оригинальный метод цифровой количественной оценки изображения аномальных кольпоскопических картин при ПВИ шейки матки с использованием уксусной пробы (*патент на изобретение РФ № 2758330*).

В работе исследована экспрессия мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 на поверхности эпителиоцитов шейки матки, число лейкоцитов в цервикальном секрете, расширенной лейкоцитарной формулы общего анализа крови; степень инфильтрации и морфологического типа клеток лимфоидного ряда и нейтрофилов, инфильтрирующих ткань шейки матки; цифровое интегральное значения

поверхности шейки матки, отражающего площадь поражения эпителия экзоцервикса по данным уксусной и йодной проб в соответствии с клинической формой папилломавирусной инфекцией. Установлена их статистическая значимость как объективных предикторов клинических форм ПВИ шейки матки. Проведена оценка состояния мукозального иммунитета шейки матки при урогенитальной инфекции (*патент РФ № 2715618*), выраженности инфекционного процесса при урогенитальной инфекции (*патент РФ № 2715626*) и разработан способ прогнозирования течения урогенитальной инфекции с помощью экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 на поверхности эпителиоцитов шейки матки (*патент РФ № 2720135*).

Рассчитана математическая модель прогнозирования течения клинических форм папилломавирусной инфекции с использованием клинико-эпидемиологических показателей (возраст, начало половой жизни), уровня экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 на поверхности эпителиоцитов шейки матки, числа лейкоцитов в цервикальном секрете, расширенной лейкоцитарной формулы общего анализа крови, значений цифрового интегрального значения поверхности шейки матки с использованием логистической регрессии, которая может быть использована в практическом здравоохранении.

Отдельно изучена экспрессия мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8, концентрации IL-1 β , IL-4, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , sIgA и числа лейкоцитов в цервикальном секрете до и после фотодинамической терапии шейки матки *in vivo*. Обоснована значимость фотодинамической терапии как иммуномодулирующего метода лечения папилломавирусной инфекции шейки матки в онкогинекологии. Разработан протокол проведения ФДТ для эрадикации ВПЧ и злокачественной трансформации эпителиальных клеток шейки матки апробированный на когорте 1075 пациенток.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

По результатам проведенного исследования сформулированы важные практические рекомендации и труды. Во-первых, разработана программа для ЭВМ, которая позволяет оценивать состояние мукозального иммунитета шейки матки при урогенитальной инфекции. Можно надеяться, что эта программа позволит

своевременно направлять пациентов на соответствующее обследование и улучшить выявляемость заболевания. Во-вторых, разработан поэтапный алгоритм ведения женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки. В нем отражены не только маркеры мукозального иммунитета, но и все другие доступные современные опции. Внедрение данного алгоритма в клиническую практику упростит докторам выбор дальнейшей тактики ведения пациентки с папилломавирусной инфекцией шейки матки при первичном обращении.

В мировой литературе существуют исследования, как подтверждающие, так и опровергающие прогностическую значимость экспрессии мРНК Toll-подобных рецепторов 2, 3, 4 и 8 для определения тяжести течения папилломавирусной инфекции шейки матки. Полученные в исследовании результаты отражают комплексное течение инфекции с учетом фундаментальных и клинических данных.

Полученные данные имеют большую научную ценность и требуют дальнейшего изучения.

Соответствие паспорту научной специальности

Направление диссертационного исследования соответствует п.2 «Выяснение механизмов распознавания чужеродных субстанций, их удаления из организма и формирования иммунологической памяти.», п.3 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии.», п.4 «Исследование молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты.», п.7 «Разработка фундаментальных основ иммунопрофилактики, иммунодиагностики и иммунотерапии.» и п.10 «Проектирование и создание оптимальных биоинформационных и математических моделей функционирования иммунной системы.» паспорта специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых

должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 2 иные публикации по результатам исследования, 4 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 3 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 128 страницах машинописного текста. Включает введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты клинико-лабораторных исследований», заключение, перспективы дальнейших исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Содержит 10 таблиц и 36 рисунков. Список литературы содержит 220 наименований, представленных 27 отечественными и 189 зарубежными источниками, а также 4 нормативно-правовых документах.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность выбранной темы, излагает цель и постановку задач исследования, описывает его теоретическую и практическую значимость, приводит 4 пункта положений, выносимых на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены современные факты об эпидемиологии, диагностике папилломавирусной инфекции. Подробно описан местный иммунитет анатомических областей шейки матки в норме, роль Toll-подобных рецепторов в распознавании патогенов, а также влияние фотодинамической терапии на иммунный ответ при других вирусных инфекциях.

В главе «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика отобранных групп, дизайна исследования, методов обследования и статистики, используемых в работе.

В главе «Результаты клинико-лабораторных исследований» соискателем представлены результаты проспективного комплексного анализа пациенток с

папилломавирусной инфекцией шейки матки. Помимо клинико-эпидемиологических характеристик получены данные об экспрессии мРНК Toll-подобных рецепторов 2, 3, 4 и 8 при различной степени тяжести клинических форм папилломавирусной инфекции шейки матки. Представлены результаты по анализу прогностической значимости математической модели течения инфекции. Проведена ретроспективная оценка эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции шейки матки когорты из 1075 пациенток в отношении эрадикации вируса папилломы человека и остановки злокачественной трансформации эпителиальных клеток в отдаленном 5-летнем периоде. До и в раннем послеоперационном периоде (через 2 часа) изучена концентрация IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IFN- α , TNF- α и sIgA в цервикальном секрете.

В главе «Заключение» автором проведены тщательный анализ полученных результатов и их сопоставление с результатами, полученными в ходе научных исследований другими научными коллективами.

Завершают работу выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

В приложениях представлены таблицы, подтверждающие результаты и выводы исследования, а также алгоритм клинико-иммунологического течения папилломавирусной инфекции и клинический пример, использованных в работе методик диагностики и лечения.

Названия всех глав отражают их содержание.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна, практическая значимость в полной мере отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы хорошо аргументированы, подкреплены статистическим обоснованием и иллюстративным материалом в форме таблиц и рисунков. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Душкина Александра Дмитриевича нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Душкина Александра Дмитриевича на тему: «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению маркеров мукозального иммунитета у больных папилломавирусной инфекцией шейки матки и возможности их использования для прогнозирования возникновения и течения этого заболевания, а также оценена эффективность фотодинамической терапии, имеющей существенное значение для аллергологии и иммунологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Душкин Александр Дмитриевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
+7 (499) 311-67-78; e-mail: info@nrcii.ru
Шульженко Андрей Евгеньевич

Специальность:

3.2.7. Аллергология и иммунология

