

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/161-2022

решение диссертационного совета от 20 декабря 2022 года № 5

О присуждении Душкину Александру Дмитриевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции», в виде рукописи по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология принята к защите 15 ноября 2022 г., протокол № 3/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 1202/Р от 05.10.2022г.).

Душкин Александр Дмитриевич 1997 года рождения в 2020 году с отличием окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2021 года является соискателем кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время не работает.

Диссертация «Показатели мукозального иммунитета шейки матки в мониторинге клинического течения и эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции» по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

– доктор медицинских наук, Афанасьев Максим Станиславович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Гизингер Оксана Анатольевна – доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», медицинский институт, кафедра микробиологии имени В.С. Киктенко, профессор кафедры
- Шульженко Андрей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, отделение аллергологии и иммунотерапии, заведующий отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Астрахань в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук профессором, Рубальским Олегом Васильевичем – заведующим кафедрой микробиологии и вирусологии, указала, что 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 оценки эффективности 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.

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, общим объемом 1,4 печатных листа, из них 6 статей 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).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment / Afanasiev, M.S., **Dushkin, A.D.**, Grishacheva, T.G., Afanasiev, S.S., Karaulov A.V. // **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2022; 37, 102620 [Scopus]
2. Personalized approach to manage high-grade squamous intraepithelial lesion / **Alexander Dushkin**, Maxim Afanasiev, Stanislav Afanasiev et al. // **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2022; 39, 103038 [Scopus]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, директора Научно-исследовательского медико-стоматологического института, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. академика А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва – Царёва Виктора Николаевича; доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва – Сетдиковой Наили Харисовны; член-корр. РАН, доктора биологических наук, профессора РАН, заместителя директора по медицинской биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габрического» Роспотребнадзора, г. Москва – Алешкина Андрея Владимировича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Астрахань выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Решена актуальная для медицины научная задача по изучению маркеров мукозального иммунитета у больных папилломавирусной инфекцией шейки матки и возможности их использования для прогнозирования возникновения и течения этого заболевания, а также оценки эффективности фотодинамической терапии.

Определено, что при папилломавирусной инфекции без плоскоклеточного интраэпителиального поражения происходит достоверное повышение экспрессии мРНК TLR3. Вирусная нагрузка имеет положительную умеренную корреляцию с экспрессией мРНК TLR3 при данном состоянии.

Доказано, что папилломавирусная инфекция с легкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения имеет максимальный уровень экспрессии мРНК TLR2, TLR4 и TLR8. При угнетении экспрессии мРНК данных TLRs плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени прогрессирует в более тяжелые формы папилломавирусной инфекции шейки матки.

Для прогнозирования клинических форм папилломавирусной инфекции обоснована целесообразность применения таких показателей, как возраст пациентки, начало половой жизни, уровень экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 на поверхности эпителиоцитов шейки матки, число лейкоцитов

в цервикальном секрете, расширенная лейкоцитарная формула общего анализа крови, цифровое интегральное значение поверхности шейки матки.

Разработан краткий алгоритм ведения пациенток с папилломавирусной инфекции шейки матки с использованием математических моделей прогноза тяжелых клинических форм.

Доказано действие фотодинамической терапии на ткань шейки матки относительно эрадикации ВПЧ и остановки процесса злокачественной трансформации эпителиальных клеток на статистически репрезентативном материале.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Определен уровень экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в мазке-соскобе с экзоцервикса у больных ПВИ шейки матки с разной степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

Определен характер инфильтрации экзоцервикса лимфоидными клетками и нейтрофилами, а также число лейкоцитов в цервикальном секрете и периферической крови у больных ПВИ шейки матки с разной степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

Выявлена зависимость площади поражения экзоцервикса у больных ПВИ шейки матки по данным йодной пробы Шиллера с последующей цифровой обработкой кольпоскопических картин от степени интраэпителиального поражения.

Охарактеризованы корреляционные связи между экспрессией мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в мазке-соскобе с экзоцервикса, вирусной нагрузкой, числом лейкоцитов в цервикальном секрете, площадью поражения эпителия экзоцервикса по данным йодной пробы Шиллера с цифровой обработкой кольпоскопических картин, числом нейтрофилов и моноцитов периферической крови.

Определены анамнестические, клинико-диагностические и лабораторные (с фокусом на показатели врожденного мукозального иммунитета) признаки, влияющие на характер течения ПВИ шейки матки,

которые могут учитываться при математическом прогнозировании этого заболевания.

Разработана математическую модель клинического течения ПВИ шейки матки на основе классифицирующих уравнений для прогноза заражения ВПЧ, возникновения и прогрессирования плоскоклеточного интраэпителиального поражения и развития РШМ.

Оценена эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) у больных ПВИ по вирусологическим и цитологическим критериям в зависимости от исходной степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки.

Определена динамика концентрации IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IFN- α , TNF- α и sIgA в цервикальном секрете, а также экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 в мазке-соскобе с экзоцервикса через 2 часа после сеанса ФДТ.

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

Полученные результаты используются в работе кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Иммунология» и «Клиническая иммунология» акт № 116 от 04.07.2022.

Представлено учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей «Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии» регистрационный номер рецензии № 876 ЭКУ от 19.09.2019

Разработана программа ЭВМ «TLR Screen» для оценки состояния мукозального иммунитета шейки матки (свидетельство о регистрации ЭВМ № 2021681068) и устройство для скрининга патологии наружных и внутренних половых органов у женщин (патент на полезную модель №210078).

Определено перспективное направление для оптимизации методик иммунологического мониторинга папилломавирусной инфекции шейки матки.

Представлены практические рекомендации по применению результатов, полученных в процессе исследования женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена достаточным объемом исследований. В исследовании проанализировано 1075 пациенток с клиническими формами ПВИ шейки матки, из которых 109 были отобраны для оценки мукозального иммунитета шейки матки. Полученные результаты сравнивали с относительно здоровыми женщинами, которые формировали группу контроля.

Результаты получены при использовании современного сертифицированного инструментального и лабораторного оборудования. Указанные в диссертационной работе методы, в том числе общеклинический, молекулярно-генетический, морфологический и цифровой применялись в соответствии с поставленными задачами. Все данные были подвергнуты статистической обработке с применением современных программ статистического анализа.

Теория построена на основании результатов всестороннего анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, в том числе 6 статей в журналах, 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).

Личный вклад соискателя состоит в том, что

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, определил цель исследования и задачи для ее достижения, провел поиск и анализ литературных данных по теме диссертации. Диссертантом получены и проанализированы результаты анализа показателей экспрессии мРНК TLR2, TLR3, TLR4, TLR8; степень инфильтрации и морфологического типа ИКК инфильтрирующей ткани шейки матки; концентрация IL-1 β , IL-4, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , sIgA и число лейкоцитов в цервикальном секрете до и после ФДТ у 122 пациенток с папилломавирусной инфекцией и здоровых доноров.

Автор разработал алгоритм интегральной оценки ПВИ шейки с учетом показателей маркеров мукозального иммунитета, лейкоцитарной реакции и вирусной нагрузки, анализа реакции врожденного иммунитета на клинические проявления ПВИ шейки матки, анализ реакции врожденного иммунитета на фотодинамическую терапию шейки матки, анализ влияния штаммов ВПЧ на клинические проявления ПВИ шейки матки, разработан алгоритм цифровой обработки и анализа кольпоскопических изображений. Проведены расчеты обобщенных значений показателей мукозального иммунитета шейки матки, вирусной нагрузки и цифрового анализа при клинических формах ПВИ.

Автором лично сформулированы предложения по внедрению системы диагностики, профилактики и лечению ПВИ шейки матки. Все полученные данные статистически обработаны и проанализированы лично автором. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и

положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонентами были высказаны замечания технического характера. Оппонент Шульженко А.Е. высказал ряд непринципиальных замечаний к изложению работы, дал рекомендацию исправить название выпущенного учебного пособия в будущих редакциях. Соискатель Душкин Александр Дмитриевич согласился с замечаниями технического характера. В ходе обсуждения были заданы вопросы, в ответе на которые соискатель привел развернутые ответы ссылаясь на результаты собственного исследования и изложил сопоставимые данные литературы.

На заседании 20 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение научной 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 оценки эффективности фотодинамической терапии, присудить Душкину Александру Дмитриевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

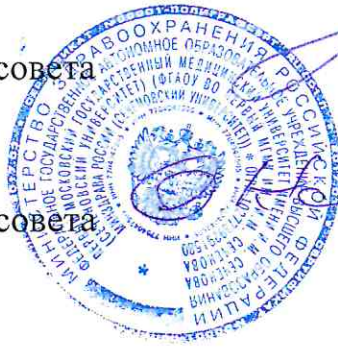
за присуждение ученой степени - 14, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич



«22» декабря 2022 года