

## Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Присяжной Татьяной Сергеевной на тему: «Клинико-лабораторное значение оценки экспрессии микро-РНК в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Решением объединенного диссертационного совета 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.04.2022г., протокол №4, Присяжной Татьяне Сергеевне присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Присутствовало 17 членов диссертационного совета, из них по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология – 17, (из 22 человек, входящих в состав совета).

№ п/п	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Ученая степень, шифр специальности в совете
1	Беженарь Виталий Федорович (председатель)	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
2	Молчанов Олег Леонидович (ученый секретарь)	доктор медицинских наук, доцент	3.1.4. Акушерство и гинекология
3	Берлев Игорь Викторович	доктор медицинских наук, доцент	3.1.4. Акушерство и гинекология
4	Дрыгин Алексей Никанорович	доктор медицинских наук,	3.1.4. Акушерство и гинекология
5	Зайнулина Марина Сабировна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
6	Калугина Алла Станиславовна	доктор медицинских наук, доцент	3.1.4. Акушерство и гинекология
7	Коршунов Михаил Юрьевич	доктор медицинских наук,	3.1.4. Акушерство и гинекология
8	Кутушева Галя Фетяховна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
9	Линде Виктор Анатольевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
10	Михайлов Антон Валерьевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
11	Новикова Валерия Павловна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
12	Павлова Наталия Григорьевна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
13	Плеханов Андрей Николаевич	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
14	Самарина Анна	доктор медицинских наук,	3.1.4. Акушерство и

	Валентиновна	профессор	гинекология
15	Татарова Нина Александровна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
16	Ульрих Елена Александровна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология
17	Урманчиева Адилия Феттеховна	доктор медицинских наук, профессор	3.1.4. Акушерство и гинекология

Результаты голосования: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 13 апреля 2022 г. №4

О присуждении Присяжной Татьяне Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-лабораторное значение оценки экспрессии микро-РНК в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 11.02.2022г., протокол №2 диссертационным советом 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ №17/ нк от 24.01.2017 г).

Соискатель Присяжная Татьяна Сергеевна 19.06.1981 года рождения.

В 2004 году окончила ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело» (диплом ВСБ 0733543).

Соискатель Присяжная Татьяна Сергеевна проходила обучение в заочной аспирантуре на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2017 по 2021 годы.

С 2015 года по настоящее время работает в должности старшего лаборанта кафедры акушерства-гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, с 2016 года по настоящее время работает в должности врача акушера-гинеколога в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 76».

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Берлев Игорь Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», заведующая отделением онкологии.

Леваков Сергей Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». В положительном заключении, подписанном Зароченцевой Н. В. – доктором медицинских наук, профессором РАН, заместителем директора по науке указано, что диссертационная работа Присяжной Татьяне Сергеевны на тему: «Клинико-лабораторное значение оценки экспрессии микро-РНК в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена задача повышения эффективности диагностики и прогнозирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий на основе оценки экспрессии микро-РНК в клетках цервикального эпителия.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Присяжной Татьяны Сергеевны на тему «Клинико-лабораторное значение оценки экспрессии микро-РНК в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий» обсужден на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московско области «Московский областной научно-исследовательский институт

акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской (протокол заседания № 5 от 04.03.2022 г.).

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из них 3 опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Князева, М.С. Прогностическое значение анализа микроРНК в клетках цервикального эпителия при дисплазии легкой степени./ М.С. Князева, Т.С. Присяжная, Л.М. Забегина, О.А. Смирнова, А.А. Михетько, И.В. Берлев, А.В. Малек // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2020 – Т.17 - № 4 – с. 66-75.

В статье авторами было проведено исследование, в ходе которого оценивались прогностическое значение микроРНК клеток цервикального эпителия при LSIL. Было установлено, что уровень экспрессии miR-126, miR-21, miR-1246, miR-182 статистически значимо отличался в группах LSIL-stable и LSIL-progress., но прогностическая значимость анализа отдельных молекул была низкая (AUC <0.65). Расчет соотношений концентраций «реципрокных пар» микроРНК позволил получить более эффективный прогностический маркер. При ROC анализе таких соотношений (miR-126/miR-182, miR-21/miR-182, miR-1246/miR-182), получены значения AUC: 0.82 – 0.89, чувствительности: 0.71 – 0.92; специфичности: 0.86. Авторский вклад 3/5 стр.

2. Присяжная, Т.С. Факторы риска, модулирующие течение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени у женщин репродуктивного возраста. / Т.С. Присяжная, В.А. Михайлюкова, И.В. Берлев, А.В. Малек // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2021 – Т.17 – №1 – с. 45-52.

В статье оценивались исходы наблюдения за женщинами репродуктивного возраста с поражениями шейки матки легкой степени тяжести, что позволило выявить наиболее важные факторы персистенции LSIL и прогрессирования до HSIL. Авторский вклад 3/5 стр.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Савичевой Алевтины Михайловны - доктора медицинских наук, профессора, з.д.н. РФ, заведующей отделом медицинской микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

2. Гужовой Ирины Владимировны – доктора биологических наук, заведующей лабораторией защитных механизмов клетки, заведующей отделом молекулярных и клеточных взаимодействий, заместителя директора по научной работе института цитологии РАН.

3. Шмидта Андрея Александровича - кандидата медицинских наук, доцента, начальника кафедры (начальника клиники) кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается п. 22, п. 24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *показано*, что факторы риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий отличаются от факторов, способствующих прогрессированию уже имеющихся изменений плоскоклеточного эпителия. Так, сравнение объединенной подгруппы персистенция-прогрессирование с подгруппой выздоровления показало статистически значимые отличия по частоте искусственного прерывания беременности (LSIL-выздоровление  $0,39 \pm 0,74$ ; LSIL-персистенция  $0,057 \pm 0,23$ ; LSIL- прогрессирование  $1,13 \pm 1,02$  ( $p_{1-2,3} < 0,05$ ); между другими методами контрацепции и тяжестью поражения различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Здоровые женщины чаще сообщали о регулярном использовании презервативов (13/39; 43,33%), чем пациентки с LSIL и с HSIL (23/39; 20,91%; 3/39; 10,00%;  $p < 0,05$ ); в подгруппах с

различными исходами LSIL различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). У 66,36% (73/110) женщин с LSIL и 73,33% (22/30) HSIL имелись признаки эктопии цервикального эпителия, у здоровых женщин в 13,33% (4/30) ( $p < 0,05$ ); во всех подгруппах женщин с LSIL с одинаковой частотой выявлялось смещение цилиндрического эпителия на экзоцервикс ( $p > 0,05$ );

- *доказано*, что общий уровень инфицирования ВПЧ женщин с LSIL составляет 70,91%, с HSIL - 93,33%. Ко-инфекция несколькими генотипами являются факторами риска развития и прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки: при LSIL два и более типа ВПЧ встречались в 30,91% (34/110), при HSIL – в 50 % (15/30) случаев ( $p < 0,05$ ); в подгруппах LSIL-выздоровления - 21,95 % (9/41), LSIL-персистирования - 28,30% (15/53), LSIL-прогрессирования - 62,50% (10/16), ( $p < 0,05$ ). Отсутствие ВПЧ не позволяет исключить развитие плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и их прогрессирование;

- *выявлены* достоверные изменения уровней 6 молекул микро-РНК по мере возрастания степени тяжести неопластического процесса: усиление экспрессии микроРНК-126, микроРНК-20а, микроРНК-196, микроРНК 106b и снижение экспрессии микроРНК-375, микроРНК-145 ( $p < 0,05$ );

- *установлено*, что при прогрессировании поражений шейки матки легкой степени происходит увеличение экспрессионной активности микроРНК-126, микроРНК-375, микроРНК-21, микроРНК-1246, снижение микроРНК-182 ( $p < 0,05$ ); при выздоровлении: снижение экспрессии микроРНК-126, микроРНК-29b и увеличение микроРНК-1246 ( $p < 0,05$ );

- разработан метод на основе определения «реципрокных» пар микро-РНК» в клетках цервикального эпителия, позволяющий повысить эффективность диагностики и прогнозирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

- *установлено*, что с прогрессией поражений отмечается прогрессивное изменение состава микро-РНК клеток цервикального эпителия: повышается

экспрессия микроРНК-20а, микроРНК-126, микроРНК-106, микроРНК-196, снижается микроРНК-145, микроРНК-375 ( $p < 0,05$ ).

- *показана* высокая диагностическая значимость трех пар микроРНК при выявлении цервикальных интраэпителиальных неоплазий: микроРНК-20а / микроРНК-375 (AUC - 0,81; Se - 0,74; Sp - 0,75; Cut off 2,59), микроРНК-106/ микроРНК-375 (AUC - 0,8; Se - 0,74; Sp - 0,75; Cut off - 0,65), микроРНК-196/ микроРНК-145 (AUC - 0,85; Se - 0,85; Sp - 0,76; Cut off – 1,58).

– *выявлено, что* профиль экспрессии микро-РНК в атипическом эпителии различен у женщин с различными исходами поражений шейки матки легкой степени. При прогрессировании отмечается увеличение экспрессионной активности микроРНК-126, микроРНК-375, микроРНК-21, микроРНК-1246, снижение микроРНК-182 ( $p < 0,05$ ); при выздоровлении - снижение экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-29b ( $p < 0,05$ ).

- *определены* «реципрокные» пары микроРНК-126/микроРНК-182; микроРНК-21/микроРНК-182, микроРНК-1246/микроРНК-182 и микроРНК-10b/микроРНК-126, микроРНК-196b/микроРНК-126, микроРНК-29b/микроРНК-126, использование которых возможно в качестве маркеров прогноза течения цервикальных неоплазий. Прогностическая значимость «реципрокных» пар в подгруппах LSIL-выздоровление и LSIL-персистенция: микроРНК-10b / микроРНК-126 (AUC - 0,8; Se - 0,7; Sp - 0,83 Cut off – 0,01); микроРНК-196b / микроРНК-126 (AUC - 0,81; Se - 0,77; Sp - 0,7 Cut off – 8,09); микроРНК-29b / микроРНК-126 (AUC - 0,82; Se - 0,88 Sp - 0,75 Cut off – 0,02); в подгруппах LSIL-персистенция и LSIL- прогрессирование: микроРНК-126/микроРНК-182 (AUC - 0,82; Se - 0,75; Sp - 0,86 Cut off – 311); микроРНК-21/микроРНК-182 (AUC - 0,84; Se - 0,71; Sp - 0,86 Cut off – 57,21); микроРНК-1246/микроРНК-182 (AUC - 0,89; Se - 0,92; Sp - 0,86 Cut off – 266148).

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

- на основании анализа результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у пациенток с поражениями шейки



матки различной степени тяжести, уточнены факторы риска развития и клинического течения цервикальных неоплазий;

- разработан метод на основе определения «реципрокных» пар микро-РНК в цитологических мазках цервикального эпителия, позволяющий внедрить анализ экспрессии микро-РНК в клиническую практику с целью повышения эффективности диагностики и прогнозирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий;

- впервые показано, что «реципрокные» пары микроРНК-126/микроРНК-375, микроРНК-20а/микроРНК-375, микроРНК-126/микроРНК-145 могут быть использованы в качестве диагностического маркера неопластических поражений шейки;

- впервые показано, что для прогноза течения поражений шейки матки легкой степени тяжести могут быть использованы «реципрокные» пары: микроРНК-126/микроРНК-182, микроРНК-21/микроРНК-182, микроРНК-1246/микроРНК-182;

- предложено включение диагностических и прогностических методов на основе анализа микро-РНК, наряду с ВПЧ – тестированием и расширенной кольпоскопией, в программы комплексного обследования при неопластических заболеваниях шейки матки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- *предложенные выводы построены* на проверяемых фактах, которые согласуются с описанными ранее и опубликованными данными по рассматриваемому вопросу;

- *идея диссертации* определяется необходимостью повышения эффективности диагностики и прогнозирования исходов цервикальных интраэпителиальных неоплазий;

- *проведен* сравнительный анализ полученных автором данных с результатами, представленными в научной литературе по изучаемой теме;

- *использованы* современные информативные методики сбора и обработки исходной информации с достаточным объемом наблюдений (203 пациентки),

лабораторная и инструментальная части исследования проведены с использованием современного оборудования и применением адекватных методов статистической обработки результатов.

Идея научной работы базируется на анализе данных отечественной и зарубежной профильной литературы, а также собственной клинической практики.

Сравнение результатов, полученных автором, и данных по рассматриваемой теме, опубликованных в научной литературе, не выявило противоречий с мировым практическим опытом.

В работе использованы и четко сформулированы задачи исследования, применены современные методы обследования пациентов и методики статистической обработки полученных цифровых данных, что позволяет считать результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации научно обоснованными.

Личный вклад соискателя Присяжной Татьяны Сергеевны состоит в непосредственной *участии* в анализе литературных данных, определении цели и задач исследования, анализе амбулаторных карт и формировании исследовательских групп. Автором лично проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин, выделение микро-РНК из материала цитологических мазков пациенток с цервикальными неоплазиями. Автором самостоятельно проводилась статистическая обработка, обобщение и анализ материалов исследования. При *личном участии автора подготовлены* основные публикации по теме исследования. Текст диссертации и автореферата написаны лично автором.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, четко сформулированными целью и задачами, выдержанной основной идейной линией, обоснованностью выводов и практических рекомендаций.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты труда, научной недобросовестности, основанной на заимствованиях, не выявлено.

В ходе защиты критических замечаний не поступало.

На заседании 13.04.2022 г. диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация Присяжной Т.С. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о порядке присуждения ученых степеней», от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 №1168, и принял решение присудить Присяжной Татьяне Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология за решение научной задачи – повышение эффективности диагностики и прогнозирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий на основе оценки экспрессии микро-РНК в клетках цервикального эпителия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, все по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за –17, против –0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,  
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Ученый секретарь

диссертационного совета,  
д.м.н.



Молчанов Олег Леонидович

13.04.2022 года