

ОТЗЫВ

**Официального оппонента заведующего кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Ворошилиной Екатерины Сергеевны по диссертации Чечко Светланы Михайловны на тему: «Клинико-микробиологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. – Акушерство и гинекология, 1.5.11. – Микробиология**

Актуальность выполненного исследования

Диссертация С.М. Чечко посвящена важному и актуальному вопросу: изучению клинико-микробиологических аспектов патологии шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Ежегодно рак шейки матки (РШМ) уносит жизни более 15000 женщин в России и является одной из главных причин смертности от онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Известно, что возникновению РШМ предшествует цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), которая успешно лечится современными доступными методами.

Главным этиологическим фактором возникновения РШМ и CIN является ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР). До 80% случаев РШМ вызвано ВПЧ 16 и 18 типов. Однако, инфицирование ВПЧ ВКР не всегда приводит к онкотрансформации эпителия, а только при наличии определенных условий. Среди триггеров канцерогенеза выделяют социальные факторы, особенности полового поведения, а так же состояние цервикальной микробиоты, которому в последние годы уделено огромное внимание со стороны научного общества. В норме цервико-вагинальный микробиом представлен различными видами *Lactobacillus* spp., которые закисляют среду и создают неблагоприятные условия для проникновения и размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Дефицит лактофлоры становится причиной дисбиоза, что приводит к размножению УПМ и является прогностически неблагоприятным фактором.

11.01.23-152

ЛИСТОВ	19	11	20	24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03				

Состояние цервикальной микробиоты и ее роль в онкотрансформации эпителия вызывает большой интерес со стороны микробиологов, акушеров-гинекологов, онкологов. Стоит отметить, что количество бактерий в цервикальном канале существенно ниже по сравнению с влагалищем и как правило не превышает 10^5 КОЕ на образец. Получение достаточного для исследования материала из этого биотопа представляет определенные сложности, так как наличие слизистой пробки в цервикальном канале может препятствовать взятию соскоба с поверхности слизистой и тем самым искажать результаты анализа. Также не вполне очевидно, какие методы микробиологической диагностики предпочтительны для исследования цервикальной микробиоты: культуральный или молекулярно-генетический.

В настоящее время накоплены обширные данные о роли облигатных анаэробов в прогрессии папилломавирусной инфекции, сведения о роли факультативно анаэробной микробиоты, которая может быть легко выявлена при рутинном культуральном исследовании, ограничены.

Период от возникновения предраковых поражений до развития РШМ составляет 8-10 лет, поэтому ключевой задачей при ведении пациенток с персистенцией ВПЧ является предотвращение развития CIN. Особый интерес вызывает разработка новых способов персонифицированного прогнозирования возникновения CIN. В России было предложено несколько прогностических моделей для оценки риска возникновения CIN, однако они малоприменимы в клинической практике. В условиях практического здравоохранения остро стоит вопрос разработки доступных методов прогнозирования CIN, которые бы учитывали разнообразные клиничко-анамнестические факторы, особенности полового поведения и состояние цервикальной микробиоты. Таким образом, актуальность диссертации Чечко С.М. не вызывает сомнений, а поставленная цель - усовершенствовать тактику ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной с учетом клиничко-анамнестических, кольпоскопических результатов исследования и состояния цервикальной микробиоты отражает медицинскую и социальную значимость этой проблемы.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным числом наблюдений и объемом современных методов исследования с применением

актуальных статистических методик и прикладных статистических материалов.

Новизна исследований С.М. Чечко определяется полученными новыми данными о взаимосвязи между особенностями клинико-анамнестических данных пациенток, инфицированных ВПЧ 16 и/или 18 типов, кольпоскопических признаков, состояния цервикальной микробиоты и развитием CIN.

Автор разработал математическую модель, позволяющую прогнозировать развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности с учетом вышеуказанных показателей, которая реализована в программе для ЭВМ.

Диссертантом разработано два новых инструмента для оптимизации сбора биоптата шейки матки. Новизна подтверждается патентами РФ на полезную модель.

С.М.Чечко предложен способ первичного посева при микробиологическом исследовании у пациенток с патологией шейки матки, который более широко отражает состояние цервикальной микробиоты. Новизна подтверждена патентом РФ на изобретение.

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

В диссертации С.М.Чечко четко сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом использованы современные микробиологические методы исследования и статистической обработки материала. Автором проведен всесторонний анализ полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы и подкреплены достаточным информационным материалом. Все вышеперечисленное позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации вполне обоснованными.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Получены новые данные о биологическом разнообразии тканевой и просветной цервикальной микробиоты у пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, HSIL или NILM и аномальной кольпоскопической картиной. Показан вклад различных УПМ и их ассоциаций в риск развития CIN.

Установлены симбиотические и антагонистические взаимодействия между микроорганизмами.

Впервые научно обоснована прогностическая модель развития CIN, базирующаяся на комбинации клинико-анамнестических данных, кольпоскопических признаках и состоянии цервикальной микробиоты, показана ее высокая предсказательная ценность и эффективность («Способ прогнозирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени» программа для

ЭВМ № 2024612513 от 01.02.2024 г.). По результатам исследования получен патент на изобретение: «Способ первичного посева при микробиологическом исследовании у пациенток с патологией шейки матки» №2784053 от 23.11.2022 г. и два патента РФ на полезную модель: конхотом гинекологический с эндовидеоконтролем (№ 213605 от 19.09.2022 г.) и гинекологическое зеркало с крепежом для прицельной биопсии (№ 219430 от 17.07.2023 г.). Автор предлагает алгоритм тактики ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной, основанный на разработанной прогностической модели.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационное исследование является завершенным. Диссертация написана по традиционному плану на 175 страницах и включает в себя введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена хорошим литературным языком,, логично и последовательно.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, конкретно сформулированы цель и задачи, продемонстрирована научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный, обширный анализ отечественной и зарубежной литературы. В ней изложены современные представления о составе микробиоты у пациенток в норме и с наличием предраковых поражений шейки матки, ее роли в их возникновении. Данные литературы систематизированы и логично изложены.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, описана общая структура работы, критерии

включения/невключения/исключения, способы формирования исследуемых групп, методы статистической обработки данных. Приведена подробная характеристика обследованных женщин, дизайн выполненного исследования отражает все этапы научной работы.

В третьей главе автор выделяет значимые клинико-анамнестические факторы и кольпоскопические признаки, характерные для развития HSIL.

В четвертой главе диссертант подробно описывает биологическое разнообразие тканевой и просветной микробиоты у пациенток с HSIL и NILM, сравнивая полученные данные. У женщин с HSIL представители рода *Corynebacterium* в тканевой микробиоте выделялись чаще по сравнению с просветной. Представители рода *Streptococcus* у пациенток с HSIL в просветной микробиоте выделялись чаще по сравнению с женщинами с NILM. Шансы выделения *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium aurimucosum* в тканевой микробиоте с HSIL были выше чем в тканевой микробиоте с NILM, тогда как *Lactobacillus jensenii* ниже. Большое внимание уделено синергидным и антогонистическим связям между родами, видами микроорганизмов среди пациенток обеих групп и в зависимости от способа сбора материала. Интересным является выявление синергизма между *Lactobacillus spp./Staphylococcus spp.* во всех группах, тогда как в норме они обладают антагонистическими свойствами.

В пятой главе С.М. Чечко представляет результаты бинарной логистической регрессии, в виде ROC-кривой, которая включает статистически значимые и достоверные для данной модели показатели, полученные в 3 и 4 главах. Так же особое внимание уделено наличию взаимосвязей между кольпоскопическими признаками и состоянием цервикальной микробиоты. С учетом разработанной прогностической модели автор предложил алгоритм тактики ведения пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной в зависимости от риска возникновения HSIL.

Ключевые результаты диссертационной работы и их сопоставление с данными научной литературы изложены в заключении.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями, закономерно вытекающими из полученных данных.

Основные положения научной работы и результаты диссертационного исследования, выполненного автором, были представлены

в 4 статьях научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Полученные данные о биологическом разнообразии тканевой и просветной цервикальной микробиоты существенно дополняют современные представления о роли микробного фактора в развитии CIN, которые могут быть использованы для изучения патогенетических механизмов канцерогенеза.

Основные результаты исследования значимы для практического здравоохранения. Автором разработан метод прогноза риска возникновения HSIL у пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной с учетом клинико-анамнестических данных, кольпоскопических признаков и состояния цервикальной микробиоты. Предложенный алгоритм тактики ведения таких пациенток, основанный на разработанной прогностической модели, не требует дополнительных затрат и может быть реализован в работе врачей женских консультаций.

Внедрение инструментов для сбора биоптата шейки матки позволит оптимизировать и облегчить этот процесс, не влияя на состояние микробиоты.

Разработка способа первичного посева биоптата шейки матки, который более полно отражает состояние цервикальной микробиоты может служить основой для разработки препаратов, направленных на коррекцию дисбиотических состояний у пациенток с персистенцией ВПЧ 16 и/или 18 типов, NILM и аномальной кольпоскопической картиной.

Полученные сведения о количественном, качественном составе вагинальной микробиоты, симбиотические и антагонистические взаимодействия между организмами могут быть внедрены в образовательные программы подготовки студентов, ординаторов и врачей.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует стандартам ГОСТ 7.0.11-2011, полностью отражает содержание диссертационной работы, основные положения, выносимые на защиту и выводы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, диссертация С.М. Чечко является самостоятельным и законченным научным исследованием. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. Отдавая должное проделанной работе и сделанным на ее основе выводам, хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Чем вы можете объяснить различия в составе тканевой и просветной микробиоты цервикального канала у пациенток с HSIL?
2. Какие свойства *Streptococcus spp.* и *Corynebacterium spp.* способствуют развитию тяжелой дисплазии на фоне инфицирования ВПЧ 16/18 типов?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Чечко Светланы Михайловны на тему: «Клинико-микробиологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи усовершенствования прогнозирования и профилактики возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности, что имеет существенное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии и микробиологии.

По актуальности поднятой темы, примененному комплексу методов, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Чечко Светланы Михайловны соответствует

требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

шифр научной специальности 1.5.11 – Микробиология

Ворошилина Екатерина Сергеевна

12.11.2024

Подпись д.м.н., доцента Ворошиловой Е.С. заверяю

Начальник отдела по работе с персоналом ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России

Кокшарова Наталья Артуровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Тел.: +7 (343) 214 86 71; e-mail: usma@usma.ru

С отзывом ознакомлена ЧУ-
19.11.2024