

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего лабораторией инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, доктора медицинских наук, доцента Ивановой Елены Валерьевны по диссертации Трупаковой Анны Андреевны на тему: «Системный подход к профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационное исследование Трупаковой Анны Андреевны посвящено важному и актуальному вопросу: выяснению причинно-следственных связей между таксономическими характеристиками микроорганизмов в биотопах влагалища и прямой кишки у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) и патологическим состоянием организма хозяина, направленного на разработку новых подходов к профилактике данного заболевания у женщин репродуктивного возраста. Решение этой задачи позволяет нам продвинуться в понимании ряда фундаментальных вопросов в области микробной экологии человека, а также получить новые знания в сфере практического здравоохранения. Известно, что понимание симбиотических взаимоотношений между микроорганизмами и хозяином – «ключ» к управлению данным явлением и основа для разработки новых диагностических, лечебных и профилактических подходов в клинической практике.

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста, ассоциируемый у 70-95% женщин с персистенцией дрожжеподобных грибов *C. albicans* и нарушениями микрoэкологического гомеостаза вагинального биотопа, что свидетельствует о преимущественной роли микробного фактора в развитии данной нозологической формы. Показано, что бластоспоры *Candida sp.*, (дрожжи) способны мигрировать из желудочно-кишечного тракта в анатомически прилегающие вульву и влагалище и колонизировать биотопы нижнего отдела репродуктивного тракта женщин, формируя симбиоз с микробиотой влагалища. Нарушение этих эндосимбиотических

№	1230/02-23-153		
листо	9	19	20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации			

взаимоотношений вследствие влияния генетических, биологических и социальных факторов приводит к нарушению защитных механизмов вагинального биотопа, сопровождаемое увеличением популяции дрожжеподобных грибов и развитием инфекции. С вульвовагинальным кандидозом в течение своей жизни сталкивается практически каждая женщина, а у некоторых инфекция может персистировать годами. РВВК как неблагоприятный фактор с точки зрения прогноза вынашивания беременности, вероятности возникновения послеоперационных и послеродовых осложнений, развития кандидоза новорожденных находится в фокусе внимания специалистов различного профиля: микробиологов, молекулярных биологов, акушеров-гинекологов и неонатологов.

Причины, по которым не удаётся достичь элиминации и/или подавления избыточного присутствия дрожжеподобных грибов у пациенток до конца не ясны. Это может быть связано как с генетикой микроорганизмов, показано, что у *C. albicans* существует порядка десяти генов (Sap1-Sap10), кодирующих семейство экзоферментов - аспартилпротеиназ (Sap), играющие множественную роль в развитии вульвовагинита, экспрессия которых определяется уровнем рН вагинального биотопа, морфотипов грибов и стадией инфекции. Не менее важным является, и способность дрожжевых грибов формировать устойчивость к лекарственным препаратам в условиях биопленки, а также секретировать факторы персистенции, обеспечивающие устойчивость к действию антимикробных факторов хозяина.

Вместе с тем, с точки зрения комплексной регуляторной системы симбиотического сообщества человека и бактерий, которая «держит под контролем» потенциально патогенные эндогенные и экзогенно проникающие возбудители, выявление особенности микрoэкологии вагинального и кишечного биотопов пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом является перспективным направлением исследований. Это может способствовать получению новых данных о взаимодействии внутри патобиоценозов, формируемых дрожжевыми грибами и бактериями, для разработки современных подходов к профилактике и лечению персистирующей кандидозной инфекции у женщин репродуктивного возраста, учитывая, что оптимальные методы профилактики рецидивирующего течения не разработаны до сегодняшнего дня.

Таким образом, диссертация Трупаковой А.А. безусловно актуальна, а поставленная ей цель исследования - оптимизация профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-анамнестических и микробиологических факторов риска, определяет медицинскую, социальную

и экономическую значимость проблемы репродуктивного здоровья женщины.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Работа Трупаковой А.А. имеет несомненную новизну полученных результатов. На основе комплексного подхода и глубокого анализа в работе получены новые данные о таксономическом составе микроорганизмов в биотопах влагалища и прямой кишки у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, характеризующие особенности формирования микрoэкологических условий в исследуемых биотопах на фоне инфекции. Выявленные микрoэкологические факторы наряду с клинико-анамнестическими данными явились основой для разработки факторов риска развития РВВК у женщин репродуктивного возраста.

Автором впервые было показано наличие разнообразных типов связей постоянной и добавочной микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Рассмотрены симбиотические отношения дрожжеподобных грибов с представителями кишечной и вагинальной микробиоты с определением синергидных и антагонистических связей в микробных сообществах. Предложена оценка эффективности противорецидивной терапии РВВК путем исследования микробиоты слизистых оболочек влагалища, и просвета толстой кишки с оценкой симбиотических межмикробных связей.

Исследования показали, что формирование патологических микробных сообществ в биотопах женщин при кандидозной инфекции сопровождается изменениями в уровне биохимических показателей крови, характеризующих воспалительные процессы во внутренних органах пациенток, что может свидетельствовать о системном влиянии микробного фактора на развитие соматической патологии у женщин репродуктивного возраста.

На основе междисциплинарного системного подхода Трупаковой Анной Андреевной разработан алгоритм ведения пациенток с РВВК, включающий определение количества лактобактерий в просветной микробиоте толстой кишки для назначения адекватной терапии.

В диссертационном исследовании экспериментально установлено, что применение в схеме лечения пациенток комбинированного препарата, содержащего инулин, основанное на его способности корректировать микрoэкологические нарушения в биотопах женщин, увеличивает эффективность терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Поставленные в работе цель и задачи исследования полностью решены. Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом и адекватным подбором групп наблюдения.

Автором осуществлялись забор, подготовка, хранение биологического материала для проведения всех видов исследований. В работе в полной мере задействованы современные клинические, инструментальные, лабораторные, методы исследования.

Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов не расходится с опубликованными данными других исследователей.

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

Степень обоснованности научных положений выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна базируются на достаточном объеме клинических наблюдений, самостоятельно собранными первичными данными. Высокий личный вклад автора, как опытного клинициста, владеющего широким спектром диагностических и лечебных манипуляций. А.А. Трупакова лично вела пациенток с РВБК.

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, сопоставимость групповой систематизации, применение современных методик математического и статистического анализа соответствуют высокому методическому уровню и позволяют сделать выводы, об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Были использованы пакеты прикладных программ SPSS Statistics v 27.0 (IBM, США) и StatTech v. 3.1.7 (ООО «Статтех», Россия).

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Безусловно, поднятая проблема, и целый ряд решенных по ней вопросов, крайне важны для практического здравоохранения и для науки.

Разработка факторов риска развития персистирующей кандидозной инфекции родов на основе определения содержания лактобактерий, условно-патогенных микроорганизмов с оценкой характера симбиотических отношений с дрожжеподобными грибами *C. albicans* позволили разработать оптимальные подходы в терапии и профилактики, направленные на снижение частоты развития данных состояний у пациенток с РВБК.

Результаты исследования могут служить основой для отбора и разработки современных биопрепаратов – постбиотиков, метабиотиков,

симбиотиков, направленных на коррекцию микрoэкологических нарушений вагинального биотопа и борьбу к кандидозными инфекциями женщин репродуктивного возраста.

Применение разработанных алгоритмов ведения пациенток высокой группы риска РВВК на амбулаторном этапе будет способствовать своевременному выделению группы риска по развитию и профилактике рецидивирующего ВВК.

Разработанные методы позволят не только оптимизировать и персонифицировать ведение пациенток с РВВК, но и улучшить исходы лечения.

Разработанные методики (Программа профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, у женщин репродуктивного возраста) не имеют аналогов, отличаются простотой и удобством применения, наглядностью полученных результатов.

Сформированы рекомендации для врачей-бактериологов и медицинских микробиологов для оценки видoвого разнообразия микробиоты для выявления синергидных и антагонистических взаимоотношений между видами лактобактерий и грибами рода *Candida* у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.

Работа будет успешно использована в учебном процессе.

Существует перспектива дальнейшей разработки темы.

5. Оценка содержания диссертации

Структура диссертации выстроена в соответствии с требованиями нормативных документов и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, итогов выполненного исследования, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и библиографического указателя, включающего 158 источников: 18 отечественных и 140 зарубежных. Работа содержит 36 таблиц и 4 рисунка.

Анализ диссертации по главам.

Обзор написан профессионально. Подразделы обосновывают задачи. Автор сравнивает свои результаты с литературными обзорами по проблеме профилактики рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста.

Во введении сформулирована актуальность проблемы, степень проработанности темы РВВК, цель и задачи работы, указаны основные положения, выносимые на защиту, призванные полностью раскрыть проблему и пути ее решения.

Первая глава «Клинико-микробиологические особенности вульвовагинального кандидоза (обзор литературы)» содержит обширный информационный блок, включающий сведения, характеризующие современное состояние проблемы по данным отечественных и зарубежных литературных обзоров. Автором информативно и всесторонне представлены современные аспекты.

В данной главе глубоко и всесторонне изучены, и представлены современные аспекты клинико-микробиологических особенностей вульвовагинального кандидоза. Дана сравнительная оценка состава и взаимосвязи микробиоты кишечника и влагалища. Сделан акцент на нерешенных проблемах при рецидивирующем ВВК, рассмотрены факторы риска его возникновения. Систематизированы данные о биологических особенностях грибов рода *Candida* при РВВК. Рассмотрены основные моменты по вопросам лечения и профилактики данной нозологии. Изложены результаты изучения влияния инулина на микробиоту.

Общая характеристика обследованных и методы исследования представлены во второй главе. Подробно и наглядно описаны использованные в работе методы исследования. Представлены результаты статистического анализа полученных данных, отличающиеся многообразием примененных современных методик.

Глава 3 «Факторы риска развития, рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с учетом клинико-anamnestических и лабораторных особенностей» представляет собой анализ результатов исследования факторов риска возникновения РВВК. Представлены клинико-anamnestические и лабораторные особенности, полученные в исследовании. Дана оценка результатам корреляционного анализа взаимосвязи биохимических показателей крови и рецидивирующего ВВК.

В главе 4 «Оценка состояния просветной микробиоты у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом» описано состояние просветной микробиоты у пациенток с РВВК. Глава наглядно демонстрирует результаты корреляционного анализа, полученного для оценки межмикробных связей в просветной микробиоте толстой кишки.

Глава 5 «Биологическое разнообразие микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом» содержит систематизированы данные по биологическому разнообразию микробиоты слизистых оболочек влагалища и прямой кишки у пациенток с РВВК и видовому разнообразию микробиоты слизистой оболочки влагалища у пациенток с данной патологией.

Шестая глава «Влияние инулина на клиническое состояние женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом» посвящена результатам исследования эффективности использования инулина в лечении женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Представлены результаты оценки клинико-лабораторной эффективности комплексного

лечения РВВК у женщин репродуктивного возраста. Даны прогнозы по результатам лечения.

Главы с собственными результатами исследования имеют наглядное сопровождение рисунками и таблицами. Умение систематизировать и схематически представить результаты исследования свидетельствует о глубоких знаниях автора по существу проблемы.

Заключение содержит итог и анализ полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и имеют важное научно-прикладное значение. Автор видит перспективы дальнейшей разработки выбранной темы.

Основные положения диссертации отражены в 12 печатных работах, в том числе 6 в научных изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая 3 публикации в журналах, входящих в международные базы данных.

Результаты исследования были доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2023: Молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технического суверенитета» (Самара, 2023); «Молодой ученый» в номинации «Аспирант 2024».

Разработанные автором методики внедрены в практическую работу врачами гинекологического отделения и клинико-диагностической лаборатории клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственном бюджетном учреждении здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №1 Промышленного района». Результаты исследования нашли свое применение в научно-исследовательской деятельности кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий. Полученные материалы используются на теоретических и практических занятиях кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отдавая должное проделанной работе и сделанным на ее основе выводам, хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Что Вы понимаете под «преимущественной ролью» культур *L. jensenii* и *L. gasseri* микробиоты влагалища и прямой кишки в отношении *C. albicans*? И какие свойства данных видов лактобактерий могут обеспечивать их преимущество в борьбе с возбудителями вульвовагинального кандидоза?

2. Как Вы можете объяснить установленное в диссертационном исследовании увеличение эффективности терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, принимавших пребиотический препарат инулин?

Замечания к особенностям изложения не являются принципиальными, не снижают, общей оценки научного уровня проведенного исследования, новизны и высокой актуальности теоретических выводов.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации Трупаковой А.А., основные положения, выносимые на защиту, и выводы. Принципиальных замечаний к работе нет.

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

Таким образом, диссертационная работа Трупаковой Анны Андреевны на тему: «Системный подход к профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи определения связей между таксономическими характеристиками микроорганизмов в биотопах влагалища и прямой кишки у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и патологическим состоянием организма хозяина, направленного на разработку новых подходов к профилактике данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Трупаковой Анны Андреевны 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 специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией
инфекционной симбиологии
Института клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения
Российской академии наук – обособленного
структурного подразделения федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Оренбургского федерального
исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук,
доктор медицинских наук, доцент

Е. Иванова

Иванова Елена Валерьевна

Дата 08.11.2024



*с отзывом ознакомлена
19.11.2024* *Л.С. Лу*

460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д.11.

тел. +7(3532)772619 e-mail: icis-ofrs@list.ru