

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Ворошилиной Екатерины Сергеевны на диссертационную работу Черкасовой Юлии Игоревны на тему «Влияние микрoэкологичеcких факторов влагалища на чувствительность вагинального биоценоза к антимикробным препаратам», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование Черкасовой Ю.И. посвящено важному и актуальному вопросу: особенностям взаимодействия между представителями нормальной микрофлоры влагалища, патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также организмом хозяина при воздействии антимикробных препаратов. Вагинальный микробиоценоз представляет собой сложное многокомпонентное сообщество, особенности межмикробных взаимодействий внутри которого недостаточно изучены. Известно, что каждый из компонентов биоценоза выделяет метаболиты, которые обладают определенными свойствами и вносят вклад в формирование физико-химических характеристик биоценоза, может способствовать колонизации другими микроорганизмами или предотвращает ее. С другой стороны, взаимоотношения в микробном сообществе, в том числе при патологии, могут быть причиной устойчивости как отдельных компонентов, так и всего сообщества к неблагоприятным факторам среды, включая антимикробные препараты.

Бактериальный вагиноз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста, в основе него лежит анаэробный дисбиоз вагинальной микрофлоры, для которого характерно выраженное снижение доли нормофлоры (лактобацилл) при избыточном размножении облигатных анаэробов. С бактериальным вагинозом сталкивается в течение своей жизни практически каждая женщина, а у некоторых он принимает хронически рецидивирующее течение, когда рекомендуемые схемы терапии не позволяют добиться излечения. При этом бактериальный вагиноз является неблагоприятным фактором с точки зрения прогноза вынашивания беременности, вероятности возникновения послеоперационных и послеродовых осложнений, а также прогрессирования папилломавирусной инфекции. Отдельную проблему представляет бактериальный вагиноз в сочетании с трихомониазом, несмотря на то, что для лечения обоих заболеваний используют одну и ту же группу препаратов – нитроимидазолы. Следует отметить, что в настоящее время все чаще регистрируют случаи неэффективной терапии и трихомониаза, что создает предпосылки для более широкого распространения этого социально значимого заболевания в популяции.

Причины, по которым не удается достичь полной элиминации *Trichomonas vaginalis* и подавления избыточного присутствия облигатных анаэробов у части пациенток, до конца не ясны. Это может быть связано как с генетикой самого возбудителя, так и с особенностями микрoэкологии вагинального биотопа

конкретной пациентки. С этой точки зрения изучение межмикробных взаимосвязей вагинального биотопа является актуальным как для микробиологии и иммунологии, так и для акушерства и гинекологии, дерматовенерологии. Получение данных об особенностях взаимодействия внутри патологических микробных сообществ позволит создать новые перспективные направления разработки методов лечения и стратегий борьбы с устойчивостью патогенов к антимикробным средствам. Полученные знания могут быть применены для разработки персонализированных методов лечения, учитывающих индивидуальные особенности микробиома каждого пациента. Исследование взаимодействия микроорганизмов может также способствовать конструированию пробиотиков и пребиотиков, способных стабилизировать нормоценоз. Все эти вопросы представляют значительный интерес для научного сообщества и были рассмотрены в диссертационном исследовании, что подтверждает его актуальность.

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

Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации, изложенные соискателем, подтверждены и логически вытекают из результатов проведенной научно-исследовательской работы. Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обоснована должным анализом научной литературы, достаточным объемом выборки объектов исследования, применением современных апробированных методов и адекватной статистической обработкой. Выводы, представленные автором, логически вытекают из полученных результатов и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется методологически верифицированными исследованиями, выполненными с применением современных бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических, статистических методов. Объем выборок объектов исследования был достаточным, а применённые статистические методы обработки данных соответствовали общепринятым стандартам, обеспечивая надёжную оценку значимости результатов. Таким образом, положения, выносимые на защиту, аргументированы, выводы подтверждены экспериментальными данными и научно обоснованы, соответствуют содержанию представленной работы.

Диссертационное исследование полностью охватывает все вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала, аргументированностью выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Результаты собственных исследований соискателя не противоречат современным литературным данным. Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту, базируются на описанных результатах собственных исследований.

Научная новизна заключается в следующем: автором впервые было установлено, что чувствительность *T. vaginalis* и БВ-ассоциированных облигатных

анаэробов к антимикробным средствам обусловлена изменениями микробиологических условий во влагалище. В диссертационном исследовании описано, что эффективность лечения трихомонадной инфекции у женщин обусловлена присутствием лактобацилл во влагалище, в том числе входящих в состав местных пробиотических препаратов. Кроме того, впервые было показано, что повышение активности бактерий в биопленках в ответ на применение метаболитов вагинальных лактобацилл может приводить к увеличению чувствительности бактерий в биопленках к антимикробным препаратам. Исследования показали, что выбор определенного пробиотического штамма, основанный на его способности повышать уровень продукции АТФ у условно-патогенных микроорганизмов в биопленках, и его совместное использование с антимикробным препаратом, повышают эффективность лечения бактериального вагиноза, и уменьшают вероятность рецидива. Автором впервые было доказано, что сочетанное применение раствора, содержащего ионы двухвалентного железа, и антипротозойных препаратов повышает эффективность лечения трихомонадной инфекции у женщин.

Все это позволяет заключить, что достоверность и новизна исследования, а также полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представленные результаты существенно расширяют наше понимание роли лактобацилл в потенцировании активности антимикробных препаратов, что обосновывает необходимость применения местных пробиотиков, содержащих лактобациллы, одновременно с антимикробными препаратами при лечении вагинального трихомониаза и бактериального вагиноза. Автором доказана избирательная чувствительность БВ-ассоциированных бактерий к разным пробиотическим штаммам лактобацилл и предложена методика индивидуального подбора пробиотика для лечения. Данный персонализированный подход позволяет повысить эффективность лечения инфекций и коррекции дисбиотических состояний.

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы, и описанные в ней методы, могут быть интегрированы в учебный процесс при изучении предметов микробиология, акушерство и гинекология в медицинских учебных заведениях. Кроме того, разработанные методики лечения трихомониаза и бактериального вагиноза могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, качества оформления

Диссертант логично построил диссертационную работу, четко ее структурировал и дополнил достаточным количеством рисунков и таблиц, которые облегчают восприятие диссертации. Диссертационная работа подготовлена согласно общепринятому плану, материал изложен на 145 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, подробное описание материалов и методов, использованных в работе, 4 главы собственных

исследований результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация содержит 8 таблиц и 32 рисунка. В тексте работы автор ссылается на 168 источников литературы. Диссертация написана четко и лаконично, хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, связанные между собой внутренней логикой.

Во введении раскрывается актуальность темы, четко и конкретно излагаются цели и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, основные научные положения диссертации.

Первая глава представляет собой обзор актуальных источников литературы, где освещены современные данные о возбудителе трихомониаза, его взаимодействиях с другими представителями вагинального биотопа и принципы терапии трихомонадной инфекции.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена подробному и четкому описанию материалов и методов исследования, что позволяет объективно оценить объем и глубину исследования.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в четырех главах. В третьей главе исследования диссертант провел анализ воздействия метаболитов лактобацилл и их отдельных компонентов на чувствительность трихомонад и микроорганизмов, связанных с бактериальным вагинозом, к антимикробным препаратам в лабораторных условиях (*in vitro*). Эти исследования служат фундаментом для последующих исследований, представленных в четвертой и пятой главах диссертации.

В четвертой главе особое внимание уделяется анализу воздействия микробиологических факторов в вагинальном биотопе на клиническую эффективность лечения трихомониаза при наличии сопутствующего бактериального вагиноза. Этот исследовательский этап направлен на расширение знаний о взаимосвязи между микроорганизмами в женской влагалищной среде и эффективностью лечебных мероприятий при совместном проявлении данных инфекций. Результаты клинических исследований, представленные в этой главе, подтверждают данные, полученные *in vitro* и описанные в предыдущей главе.

В пятой главе диссертации поднимается важный аспект, связанный с эффективностью комбинированной терапии для лечения бактериального вагиноза. Диссертант описывает и аргументирует результаты, полученные при изучении взаимосвязи между увеличением продукции АТФ в биофилмах под воздействием метаболитов лактобацилл и эффективностью применения пробиотического препарата, их содержащего, в терапии бактериального вагиноза. Результаты, представленные в пятой главе, непосредственно дополняют, расширяют и объясняют данные, которые были представлены в третьей и четвертой главах диссертации.

В шестой главе диссертации исследователь подробно излагает результаты собственного исследования, посвященного оценке воздействия совместного применения антипротозойных препаратов в сочетании с раствором, содержащим ионы двухвалентного железа, на эффективность терапии трихомонадной инфекции у женщин. Данное исследование включает анализ синергетического эффекта, возможных механизмов взаимодействия препаратов, а также эффективности данной терапии в сравнении со стандартными схемами терапии трихомониаза.

В заключении аргументированы основные научные положения. Содержание

работы соответствует поставленной цели. Выводы и практические рекомендации логично следуют из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования, отличаются четкостью формулировок и обоснованностью.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 работы, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, 1 патент РФ на изобретение, 1 статья - РИНЦ. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, широко апробированы на конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

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

Соответствие специальности

По тематике, объектам исследования, методам исследования, основным положениям и выводам, сформулированных автором, диссертационная работа соответствует специальности 1.5.11. Микробиология.

Замечания и вопросы:

1. Как вы считаете, чем обусловлены различия в чувствительности БВ-ассоциированных бактерий к разным пробиотическим штаммам лактобацилл?
2. Может ли видовой состав вагинальных лактобацилл быть предиктором чувствительности трихомонад и БВ-ассоциированных анаэробов к антимикробным и пробиотическим препаратам у пациенток с трихомониазом бактериальным вагинозом?
3. Как вы видите реализацию способа индивидуального подбора местного пробиотика в условиях практического здравоохранения?

Заключение

Диссертационная работа Черкасовой Юлии Игоревны «Влияние микрoэкологическx факторов влагалища на чувствительность вагинального патoценоза к антимикробным препаратам», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по преодолению устойчивости патологического микробного сообщества и их отдельных компонентов к антимикробной терапии, что имеет существенное значение для медицины, включая разработку новых подходов успешной терапии инфекционных процессов и дисбиотических состояний.

Таким образом, диссертационная Черкасовой Юлии Игоревны «Влияние микрoэкологичеcких факторов влагалища на чувствительность вагинального патoценоза к антимикрoбным препаратам» соответствует требованиям пп.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Черкасова Юлия Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

20.11.23

Ворошилина Екатерина Сергеевна

дата

доктор медицинских наук, доцент (03.02.03. Микробиология), профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

620028, Российская Федерация Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

тел. 8(902)409-42-84; e-mail: voroshilina@gmail.com

Личную подпись профессора кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, д.м.н., доцента Ворошилиной Екатерины Сергеевны заверяю:

Начальник управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России



Н.А. Поляк

