

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО Московского
государственного медико-

стоматологического университета
имени А.И. Евдокимова Минздрава
России, д.м.н., профессор РАН



О.В. Левченко

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Епифановой Ольги Викторовны на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы

Диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны посвящена одной из актуальных тем современной гинекологии. Изучение неопластических заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, является важным и современным направлением в связи высокой онкологической настороженностью первичного звена в отношении женской репродуктивной системы. Своевременный грамотный подход терапии наряду с ранней диагностикой цервикальных интраэпителиальных неоплазий является залогом успеха, что способствует отсутствию прогрессии

до инвазивного рака шейки матки.

Учитывая патогенетические механизмы интраэпителиальных неоплазий на молекулярно-биологическом уровне, остающиеся до сих пор предметом многих дискуссий, а также часто персистирующее течение папилломавирусной инфекции из-за способности ВПЧ уклоняться от иммунной системы, в настоящее время продолжается поиск новых лечебно-диагностических мероприятий, направленный на снижение риска развития и профилактики рака шейки матки.

Одной из причин, снижающих эффективность лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, является недостаточная изученность иммунопатогенетических механизмов и биологических факторов защиты на поверхности слизистой оболочки многослойного плоского эпителия шейки матки и цервикальной слизи, ввиду чего тема применения иммуномодулирующей терапии дискутабельна.

В этом контексте, диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны, направленная на оптимизацию мер профилактики и терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с вирусом папилломы человека, у женщин фертильного возраста имеет большое значение, как с научной, так и с практической точки зрения.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

На основании исследований, проведенных диссертантом, дополнены и обобщены научные данные о цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I-II степени, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Изучена видовая структура и значимость серотипов ВПЧ в формировании CIN I, CIN II у женщин репродуктивного возраста в Республике Мордовия.

Проанализированы уровни иммунологических показателей: интерлейкина-18 и γ -интерферона, фактора некроза опухоли- α в

цервикальной слизи у женщин без патологии шейки матки и папилломавирусной инфекции, а также у женщин с CIN I и CIN II, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией с целью оценки тяжести поражения эпителия и необходимости применения иммуномодулирующей терапии.

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности применения противовирусного препарата гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин («Аллоферон®») в терапии ВПЧ индуцированных дисплазий шейки матки I и II степени с учетом иммунологических параметров и изучения отдаленного эффекта терапии с длительностью наблюдения 18 месяцев. Предложены новые подходы для определения рисков развития атипических процессов на шейке матки, ассоциированных с ВПЧ.

В диссертационной работе проведен полный анализ литературы по возможностям диагностики и терапии заболеваний шейки матки. На основании полученных результатов в диссертационном исследовании создана система практических рекомендаций, разработана схема своевременного принятия решения для определения лечебно-профилактических мероприятий и динамического наблюдения за пациентками.

Научная новизна проведенного диссертационного исследования подтверждена свидетельством о патентном изобретении от 09.06.2020 №2773799.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах

обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Полученные выводы и практические рекомендации также достоверны, так как вытекают из полученных результатов лечения пациентов.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых ВАК Минобрнауки России научных изданиях и 1 – в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus и Web of Science.

По материалам диссертационной работы получено 1 свидетельство о патентном изобретении от 09.06.2020 №2773799.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Елифановой О.В. оформлена по требованиям ВАК РФ, представлена на 158 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 14 рисунками, что облегчает восприятие материала.

В обзоре литературы приведены данные исследований по проблеме цервикальных интраэпителиальных неоплазий, основанные на 85 отечественных и 56 иностранных источниках.

Материалы и методы исследования с подробно описанным дизайном отражены в главе 2. Объем исследований следует признать достаточным для решения поставленных задач, а методы исследования современными и объективными.

В 3 главе собственных исследований приведены результаты клинико-

лабораторной характеристики женщин с ВПЧ-индуцированными цервикальными и интраэпителиальными неоплазиями легкой и умеренной степенью тяжести. Проведено распределение женщин согласно критериям включения и исключения. На основании исследованных иммунологических параметров оценки степени поражения эпителия шейки матки, ассоциированного вирусом папилломы человека описана разработанная математическая модель для дифференциации женщин на группы с CIN I, CIN II с целью отбора женщин, которым необходимо применение иммуномодулирующей терапии.

Четвертая глава отражает сравнительный анализ и оценку эффективности вариантов терапии пациенток группы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени, ассоциированными папилломавирусной инфекцией.

В главе обсуждений полученных результатов приводится обобщенное заключение проведенного исследования, подчеркиваются наиболее значимые результаты как для научного, так и для практического здравоохранения в области гинекологии.

Выводы аргументированы, логично вытекают из представленных результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации диссертационной работы Епифановой О.В. научно обоснованы, четко сформулированы и могут быть использованы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений, оказывающих амбулаторную гинекологическую помощь.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствуют и отражают материалы диссертации.

Замечания к научной работе

Работа написано грамотно, но имеются единичные орфографические ошибки и опечатки, не повлиявшие на научную ценность проведенного исследования.

В целом диссертационная работа позволяет иначе взглянуть на патогенез интраэпителиальных неоплазий шейки матки, в особенности с иммунологической точки зрения, что дает возможность для поиска новых точек приложения в вопросе профилактики рака шейки матки.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная новизна диссертационной работы Елифановой Ольги Викторовны заключается в решении важной медицинской проблемы - повышение эффективности комплексного лечения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой и умеренной степени тяжести.

Интерес научного сообщества к данной работе, подтверждается тем, что материалы диссертации используются в учебном процессе подготовки ординаторов медицинских ВУЗов, на этапе непрерывного медицинского образования при профессиональной переподготовке, повышении квалификации или тематическом усовершенствовании врачей акушеров-гинекологов. Значимость работы для практического здравоохранения определяется клиническим интересом к разработанной автором тактике ведения и терапии интраэпителиальных неоплазий I и II степени, основанных на комплексной оценке вирусной нагрузки и иммуннологических маркеров изменений шейки матки. Реализация указанных мер позволяет значительно повысить эффективность предложенной терапии и предупредить развитие рецидива заболевания.

Результаты диссертационной работы Елифановой Ольги Викторовны

применены в работе практикующих врачей акушеров-гинекологов женских консультаций Республики Мордовия, внедрены в учебный процесс и научные исследования кафедры акушерства и гинекологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Высокоинформативные прогностические и диагностические методы, разработанные автором, могут быть широко использованы в акушерско-гинекологической и онкологической службах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные автором результаты, можно использовать как на практике, так и в образовательном пространстве. Основные результаты диссертации, разработки рекомендуется внедрять в практическую работу акушерско-гинекологической службы учреждений здравоохранения. Предложенные автором подходы для оценки степени тяжести поражения шейки матки при наличии вируса папилломы человека включают в себя комплексный подход с проведением расширенной кольпоскопии, ВПЧ-генотипирования с определением вирусной нагрузки.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что, несмотря на активное изучение этиопатогенетических вопросов формирования заболеваний шейки матки, сохраняется частота прогрессии до цервикальных неоплазий тяжелой степени и cancer in situ. В рамках исследования определена диагностическая и прогностическая роль интерлейкина-18, γ -интерферона, фактора некроза опухоли- α при развитии и течении цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой и умеренной степени тяжести, ассоциированных с ВПЧ для оценки степени тяжести поражений шейки матки и формирования правильной тактики ведения пациенток.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии в материалах лекций, как на додипломном уровне обучения, так и в семинарах, практических занятиях для студентов и слушателей циклов усовершенствования и повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

Заключение

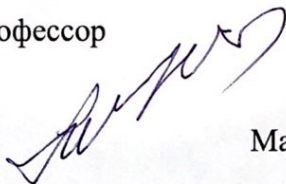
Таким образом, диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Виноградовой Ольги Павловны, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной научной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной гинекологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени» полностью 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 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Епифанова Ольга Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология».

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от «24» апреля 2023 г.).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Манухин Игорь Борисович

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1
тел. +7 (495) 609-67-00
e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России И.Б. Манухина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

«25» апреля 2023 г.



Председателю диссертационного
совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО
ВолГМУ Минздрава России
д.м.н., профессору Стаценко М.Е.

Глубокоуважаемый Михаил Евгеньевич!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Янушевич Олег Олегович (127473, г. Москва, ул. Деделгатская, дом 20, стр.1; тел. +7(495) 609-67-00; e-mail: msmsu@msmsu.ru).

Проректор
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
Д.м.н, профессор



Н.И. Крихели

Сведения

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по защите кандидатской диссертации соискателя Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени» по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (мед. науки)

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, руководителя ведущей организации, ученая степень, звание</p>	<p>Янушевич Олег Олегович, доктор медицинских наук, чл.-корр. РАН, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ.</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание</p>	<p>Крихели Нателла Ильинична Проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Манухин Игорь Борисович Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Профессор, доктор медицинских наук</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. «Подводные камни» цервикального скрининга / С.В. Фириченко, И.Б. Манухин, С.И. Роговская, Е.И. Манухина // Доктор.Ру. – 2018. - № 2(146). – С. 26-34.</p>

2. Human Papillomavirus related issues in western Kazakhstan: protocol for a comprehensive study / Y. Z. Bekmukhambetov, O. A. Mynbaev, A. Tinelli [et al.] // Russian Open Medical Journal. - 2018. - Vol. 7, No. 4. – P. 408. – DOI 10.15275/rusomj.2018.0408
3. Тихомиров, А.Л. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения/ А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Г.А. Филатова // Гинекология. – 2018. – Т.20, №3. – С. – 5-11. – DOI 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11.
4. Минкина, Г.Н. Полезна ли вакцинация против вируса папилломы человека женщинам среднего возраста? / Г.Н. Минкина // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 9. – С. 152-156. – DOI 10.18565/aig.2018-9.152-156.
5. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки: принципы диагностики – Л.В. Адамян, И.Б. Манухин, Е.В. Сибирская, Г.М. Тургунова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S. – С. 3b-4a.
6. Всероссийский просветительский проект от профессоров для женщин и врачей «Женпросвет»/«Онкопатруль»: новые социальные инициативы / С. А. Узденова [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2019. - № 11-12(42-43). – С.40-47.
7. Тихомиров А.Л., Инфекция и канцерогенез шейки матки. Пути решения проблемы / А.Л. Тихомиров // Женская клиника. – 2020. - №2. – С. 72-76.
8. Организационные вопросы профилактики рака шейки матки в России / С.И. Роговская, И.П. Шабалова, Г.Э. Улумбекова [и др.] // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. – 2021. – Т. 7, № 4(26). – С. 16-31. – DOI 0.33029/2411-8621-2021-7-4-16-31.
9. Тихомиров А.Л., Ударь и беги Иммунопатогенез и терапия папилломавирусной инфекции / А.Л.

	<p>Тихомиров // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. - № 2(76). – С. 27-31.</p> <p>10. Firichenko, S.V. The impact of cervical conization size with subsequent cervical length changes on preterm birth rates in asymptomatic singleton pregnancies / S.V. Firichenko, M. Stark, O.A. Mynbaev // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-021-99185-0.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	127473
Город	Москва
Улица	Делегатская
Дом	д. 20 стр. 1
Телефон	+7 (495) 609 – 67–00
e-mail	http://www.msmsu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
д.м.н., профессор

02.03.2023



Н.И. Крихели