

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ольги Викторовны Епифановой на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени», представленную к защите в Диссертационный Совет 21.2.005.04 при ГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. - акушерство и гинекология

Актуальность

На протяжении последнего десятилетия проблема распространенности рака шейки (РШМ) матки является одной из наиболее актуальных для здравоохранения в большинстве стран мира. Несмотря на всё возрастающее количество скрининговых программ, РШМ по-прежнему остается одной из наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья. Несмотря на усилия по внедрению профилактической вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), РШМ является четвертым наиболее распространенным раком среди сексуально активных женщин во всем мире [WHO, 2022; Роговская С.И., 2021; Аксель Е.М., 2021; Ульрих Е.А. и соавт., 2020; Sung A. et al., 2021]. Большинство (~90%) женщин заражаются ВПЧ-инфекциями спонтанно в течение 6–18 месяцев [Ашрафян Л.А. и соавт., 2020; Myers J. et al., 2021; Plummer F. et al., 2020] с возможным прогрессированием от предракового поражения до инвазивного рака шейки матки [Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Stanley G., 2018].

Персистирующая инфекция с серотипами ВПЧ высокого риска была описана, как наиболее распространенный несистемный биологический фактор риска развития РШМ [Moscicki D. et al., 2021; Daud L. et al., 2021; Onywera K. et al., 2019]. Врожденные и адаптивные иммунные реакции представляют собой первую линию защиты хозяина на поверхности слизистой оболочки против патогенов, таких как ВПЧ [Lieberman S. et al., 2018, Barros H. et al., 2020]. Несколько исследований продемонстрировали связь между концентрациями цитокинов слизистой оболочки гениталий и контролем или устранением инфекции ВПЧ в шейке матки [Liebenberg N. et al., 2019, Li X. et al., 2019]. Предполагается, что цитокиновый ответ возникает в течение нескольких дней после ВПЧ-инфицирования и впоследствии нивелируется, когда клиренс ВПЧ снижается под воздействием соответствующих эффекторных клеток [O'Byrne C. et al., 2021; Balkvill E. et al., 2021; Chous K. et al., 2020; Amaral W. et al., 2019]. Первоначальный ответ против ВПЧ-инфекции включает зрелые антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые секретируют цитокины и способствуют активации и рекрутированию других иммунных клеток к месту инфекции [Stanley B., 2020]. При взаимодействии со зрелыми АПК CD4+ и CD8+ Т-клетки дифференцируются в разнонаправленные Т-helper эффекторные линии и цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), которые необходимы для эффективного снижения персистенции ВПЧ [Киселев В.И. и соавт., 2019; Steele A. et al., 2021; Stenlie G., 2019]. Однако эти клетки не полностью предотвращают прогрессирование заболевания - ВПЧ может использовать различные механизмы уклонения от иммунитета для ограничения противовирусной активности иммунного ответа, что приводит к толерантности к инфекции ВПЧ в иммунной системе хозяина. Инфекция ВПЧ может влиять на дифференцировку моноцитов, функциональность CD4+/CD8+ и регуляторных Т-клеток [Черныш С.И. и соавт., 2019; De Vuyst H. et al, 2019; Song D. et al., 2021]. Повышенная секреция противовоспалительного цитокина IL-10

комплексе со снижением IL-18 в Th2 иммунном ответе связывается с нарушенной врожденной и адаптивной иммунной защитой и прогрессированием поражения шейки матки при ВПЧ-инфекции высокого риска [Куценко И.И. и соавт., 2018; Peghini F. et al., 2021; Scott S. et al., 2018; Lin C. et al., 2019]. Хотя исследования продемонстрировали противовирусную активность иммунных клеток, до сих пор мало известно о клеточно-опосредованном иммунном ответе слизистых нижнего отдела гениталий на ВПЧ-персистенцию и реализацию неопластических процессов и потенциальная роль этих факторов риска в рецидиве и персистенции ВПЧ остается неясной.

В арсенале современной медицины не существует патогенетической терапии, направленной исключительно на элиминацию ВПЧ. Лечебная тактика сводится к борьбе с последствиями персистенции вируса, такими как диспластические изменения эпителия шейки матки [Подистов Ю.И. и соавт., 2019; Onywera H. et al., 2021; Kyrgiou X. et al., 2019]. В составе комплексного лечения определенной эффективностью обладают системные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, позволяющие повысить частоту элиминации вируса из организма и снизить количество рецидивов дисплазии шейки матки на фоне носительства ВПЧ. Но при этом, ни одним из существующих медикаментозных средств не удалось добиться полной элиминации ВПЧ. Таким образом, создание алгоритмов менеджмента пациенток с ассоциированными с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) с патогенетически обоснованным применением противовирусной и иммуномодулирующей терапии, позволит добиться стойкого терапевтического эффекта в борьбе с предраковыми поражениями шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ высокоонкогенных типов.

Целью настоящего исследования автор ставит повысить эффективность комплексного лечения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными

интраэпителиальными неоплазиями легкой и умеренной степени тяжести путем разработки прогностических диагностических критериев выявленных иммунных нарушений.

Научная новизна исследования

В работе успешно решены все поставленные автором задачи, полученные ранее неизвестные данные. Научная новизна проведенного исследования определяется с одной стороны, что Епифанова О.В. впервые дала оценку распространенности и видовой структуры папилломавирусной инфекции при патологии шейки матки (CIN I, CIN II) в отдельном регионе - Республика Мордовия; кроме того проведен анализ цитокинового локального профиля цервикальной зоны у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки с акцентом на значимость участия в ней таких цитокинов, как IL-18, IFN γ и TNF- α , с определением их диагностической и прогностической роли в развитии CIN I и CIN II. В плане особенностей менеджмента пациенток с CIN I–II была доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность применения противовирусного и иммуномодулирующего препарата гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин («Аллоферон®», РФ).

Все научные положения, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют изложенному в диссертации материалу.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты выполненной диссертационной работы имеют теоретическую и практическую значимость.

1. Проведенные исследования позволили установить наиболее часто встречающиеся комбинации серотипов ВПЧ, участвующих в развитии клеточной атипии цервикального эпителия.
2. На основании проведенных исследований сформулирована концепция о роли нарушений локального иммунитета в патогенезе ВПЧ-индуцированных цервикальных эпителиальных дисплазий легкой и умеренной степени тяжести.
3. Определены оптимальные подходы к тактике ведения пациенток с CIN I–II. На основании проведенного исследования иммунологические параметры цервикальной слизи (IL-18 и IFN- γ , TNF- α) могут быть внедрены в качестве прогностического критерия степени поражения цервикального эпителия и для динамического контроля на фоне проводимой терапии.

Разработанные практические рекомендации могут успешно применяться в клинической практике. Результаты диссертационной работы внедрены в систему медицинских учреждений в Республике Мордовия.

Достоверность результатов

Достоверность результатов и выводов диссертации определяется современностью использованных методов исследования, статистической обработкой материала, общим объемом проведенного исследования, корректностью задач исследования. Также, наряду с общепринятыми методами обследования, пациенткам проводились исследования иммунологических показателей цервикальной слизи.

Основные научные положения и выводы логически вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации научно обоснованы.

Автореферат и 14 опубликованных научных работ (в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ/ 1 из базы SCOPUS) полностью отражают содержание выполненных исследований.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена в классическом формате, стилистически и литературно грамотно на 158 страницах текста. Фактический материал, отраженный в 43 таблицах и 14 рисунках наглядно иллюстрирует вполне достаточный объем и качество проведенных исследований. Указатель литературы включает 141 источник, из них 85 отечественных и 56 иностранных авторов. Во всех фрагментах работы проведен логический анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Стиль и манера изложения материала свидетельствует об эрудиции автора и свободном ориентировании в специальности.

Оформление диссертации, распределение материала, качество таблиц и иллюстраций оценивается положительно.

Автореферат отражает содержание выполненной диссертационной работы.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеющиеся незначительные стилистические погрешности, которые не снижают качество проведенного исследования. Вместе с тем, к диссертанту имеются следующие вопросы:

1. Какие факторы риска рецидивирования интраэпителиальных неоплазий, по Вашему мнению, являются наиболее существенными?
2. Дискуссионным остается вопрос о необходимости обследования половых партнеров на вирус папилломы человека. Обследовали ли Вы половых партнеров на ВПЧ? И была ли контрацепция у пациенток на период проведения исследования?

Конкретные рекомендации по исследованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты диссертационной работы должны послужить основой для дальнейшего научного поиска.

Практические рекомендации уже используются в работе женских консультаций и гинекологического отделения Перинатального центра ГБУЗ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», ООО Центр женского здоровья г. Рузаевка, что подтверждается актами внедрения. При обучении студентов, клинических ординаторов и аспирантов и заслуживают дальнейшего внедрения в практическом здравоохранении. Материалы диссертации используются в учебном процессе акушерства и гинекологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» и могут быть рекомендованы к использованию в других ВУЗах.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Епифановой Ольги Викторовны на тему «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», выполненная по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по повышению эффективности терапии ВПЧ-индуцированных цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой и умеренной степени тяжести, вносящее существенный вклад в теоретические и практические аспекты современного акушерства и

гинекологии. По актуальности, глубине, объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертация Елифановой Ольги Викторовны соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства России (в редакции от 19 апреля 2018 г. № 329), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – «Акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,

доцент кафедры акушерства, гинекологии

и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России _____ Боровиков Игорь Олегович

(шифр специальности: 3.1.4. – Акушерство и гинекология)

Раб.тел.: +7 (961) 222-01-14; e-mail: bio2302@mail.ru

Адрес организации: 29350063, Российская Федерация, Краснодарский

край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

тел.: +7 (961) 222-01-14; E-mail: corpus@ksma.ru

Подпись д.м.н., доцента Боровикова И.О. «заверяю»



СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Боровиков Игорь Олегович, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласен быть официальным оппонентом при защите кандидатской диссертации аспиранта Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I-II степени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология в Диссертационном совете 21.2.005.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные работы по теме диссертации:

1. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, Е.И. Кравцова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда // Современные проблемы науки и образования. 2016;6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25926>.
2. Место аммония глицирризината в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, В.П. Булгакова // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2017;2:116-121.
3. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг // Акушерство и гинекология. 2018;3:122-128 DOI: 10.18565/aig.2018.3.122-128
4. Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / И.О. Боровиков, Е.Э. Герасименко, Х.И. Горринг // РМЖ. Мать и Дитя. 2018;1(2):108-112 DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-108-111
5. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг, А.А. Горбулина // Медицинский Совет. 2020;(3):25-31.
6. Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения) / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг, В.П. Булгакова, А.А. Горбулина // Медицинский совет. 2022;16(16):75-83. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-2
7. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения: возможности цитокинотерапии / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен, М.И. Бирюкова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022;4:30-35. DOI: 10.46393/27826392_2022_4_30
8. Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Кравцова // Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ, 2020;216. ISBN 978-5-903253-023-7 1000 экз.

доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Боровиков Игорь Олегович



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
И.И. Круглова
2023 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Епифановой Ольги Викторовны на тему: «Оптимизация ведения пациенток с ВПЧ-индуцированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II степени» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.4. - акушерство и гинекология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
Адрес организации	350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4
Контактный телефон (с кодом)	+7 (961) 222-01-14
Адрес электронной почты	corpus@ksma.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Алексееенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор
Сведения о составителе отзыва	Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент
Основные работы	- Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени / И.О. Боровиков, Л.А. Холина, Е.И. Кравцова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда // Современные проблемы науки и образования. 2016;6. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25926 . - Место аммония глицирризината в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки / И.О. Боровиков, И.И.

Куценко, Е.И. Кравцова, В.П. Булгакова // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2017;2:116-121.

- Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг // Акушерство и гинекология. 2018;3:122-128
- Коррекция нарушений цитобиохимических процессов в слизистой шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии / И.О. Боровиков, Е.Э. Герасименко, Х.И. Горринг // РМЖ. Мать и Дитя. 2018;1(2):108-112
- Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг, А.А. Горбулина // Медицинский Совет. 2020;(3):25-31
- Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения) / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг, В.П. Булгакова, А.А. Горбулина // Медицинский совет. 2022;16(16):75-83.
- Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения: возможности цитокинотерапии / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен, М.И. Бирюкова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022;4:30-35.
- Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Кравцова // Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ, 2020;216. ISBN 978-5-903253-023-7 1000 экз.

Доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

И.О. Боровиков



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
И.И. Круглова
« 02 » 03 2023 г.