

**федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Санкт-Петербургский  
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России)**

Место нахождения: 191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4

ИНН 7815022288

Телефон (812)579-25-54

исходящий номер 0416/73 от «01» 02 2022 года

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор федерального государственного  
бюджетного учреждения «Санкт-  
Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  
Петр Казимирович Яблонский



«01» февраля 2022 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Лулуевой Жанны Саламбековны «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. – Фтизиатрия и 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Известно, что инфекционные заболевания, длительное применение антибактериальной терапии, гормональный дисбаланс, стрессы сопряжены с

высокой вероятностью развития дисбиозов слизистой генитального тракта. Одной из таких инфекций является туберкулез, а его длительная химиотерапия может вызывать нежелательные явления (НЯ) и неблагоприятно сказываться на состоянии женской репродуктивной системы. Развитие вагинального дисбиоза может способствовать восходящей инфекции и фактором риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, спаечного процесса и бесплодия трубно-перитонеального генеза.

В последние десятилетия было получено достаточно много фактов о составе и функционировании вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста. Это стало возможным, благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследования: секвенированию генома, полимеразной цепной реакции, ДНК-гибридизации. Данные методы позволили выйти за рамки ограничений «классического» бактериологического посева, многие годы являвшегося «золотым стандартом» в изучении микробиоты человека.

Внедрение инновационных диагностических тест-систем для оценки состояния вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста при действии двух агрессивных факторов – активной туберкулезной инфекции и длительной химиотерапии, разработка научно-обоснованных подходов в ведении пациенток данной категории, а также улучшение их репродуктивного потенциала в настоящее время является актуальной задачей современной фтизиатрии и гинекологии.

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

Диссертационное исследование Лулуевой Ж.С. основано на анализе данных 108 пациенток фертильного возраста с туберкулезом органов дыхания (ТОД) и проводимой химиотерапией (ХТ), а также женщин без ТОД и ХТ, с

последующим применением методов медицинской математической статистики, а также методичным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и заключений бесспорна в связи с адекватностью этапов исследования, достаточным количеством пациентов, корректностью выбора методов обработки и оценки полученных результатов, а также наличием большого количества иллюстративного материала.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

Достоверность результатов исследования доказывается соблюдением методологии и уровня анализа, применением адекватных поставленным задачам материалов и методов, достаточным объемом клинических, экспериментальных наблюдений и сопоставлением собственных данных с материалами российских и зарубежных публикаций. На всех этапах исследования использованы общие научные методы и комплекс статистических критериев, корректно использованных в соответствии с современным научным уровнем.

В диссертации Ж.С. Лулуевой представлены научные результаты, имеющие важное прикладное значение. Многие из них получены автором впервые и являются приоритетными.

Соискателем впервые изучено негативное влияние химиотерапии туберкулеза на микробиоту слизистой генитального тракта в виде развития вагинального дисбиоза у женщин фертильного возраста. Впервые установлено, что клиническая форма ТОД, наличие деструкции легочной ткани, бактериовыделение, лекарственная устойчивость МБТ и режим химиотерапии не влияют на шансы развития вагинальных дисбиозов у данной категории пациенток.

В зависимости от длительности противотуберкулезного лечения впервые определены количественные изменения и доля аэробно-анаэробных микроорганизмов в структуре вагинальной микробиоты до, через 60 и 150 дней химиотерапии у фертильных женщин, больных ТОД.

В процессе мониторинга химиотерапии Ж.С. Лулуевой впервые изучен спектр провоспалительных цитокинов для выявления локальных дисбиотических воспалительных процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

В зависимости от длительности химиотерапии у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, впервые определены корреляционные взаимосвязи между количеством *Lactobacillus spp.*, условно патогенной микрофлоры и индексом воспаления (суммарным показателем провоспалительных цитокинов – IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M).

### **Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов**

Лулуевой Ж.С. в повседневной фтизиатрической практике при назначении и мониторинге химиотерапии определено значение нежелательного явления – дисбиоза слизистой генитального тракта. У фертильных женщин, получающих противотуберкулезное лечение, определены риск развития и степень выраженности дисбаланса микрофлоры в виде количественной характеристики и доли условно-патогенных микроорганизмов вагинальной биоты.

Для выявления и оценки клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта соискателем определена диагностическая ценность «индекса воспаления» (экспрессия провоспалительных цитокинов – IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M), что позволяет своевременно провести индивидуализированное лечение.

Разработанные научно – обоснованные алгоритмы с применением инновационных диагностических тест-систем «Фемофлор» и «ИммуноКвантэкс С\У» позволяют определить этиологическое значение выявленных условно-патогенных микроорганизмов в развитии дисбиотического воспалительного процесса в конкретных клинических ситуациях.

Выявленный характер и степень выраженности дисбаланса микробиоты позволяет целенаправленно проводить его коррекцию с использованием антибактериальных, 5-нитроимидазольных, антимикотических и пробиотических препаратов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Рекомендации и выводы диссертационного исследования Ж.С. Лулуевой представляется целесообразным использовать в практических учреждениях здравоохранения фтизиатрического, акушерско-гинекологического и педиатрического профиля, у пациенток фертильного возраста, больных ТОД и получающих химиотерапию для диагностики нарушений репродуктивной системы. Это даст возможность установить правильный диагноз на раннем этапе патологического процесса и своевременно назначить необходимые лечебные мероприятия.

Результаты научного исследования Ж.С. Лулуевой показывают необходимость внедрения комплексного научно-обоснованного подхода, дифференцированного в лечебно-диагностических алгоритмах, по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у пациенток с ТОД и получающих химиотерапию для улучшения их фертильности и возможности в будущем безопасной реализации репродуктивной функции.

Внедрение итогов данного диссертационного исследования в практическую деятельность профильных учреждений здравоохранения

позволит существенно увеличить возможности контроля состояния репродуктивного здоровья в связи с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом у женщин фертильного возраста.

Кроме того, результаты диссертационного исследования Ж.С. Лулуевой могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и акушерству – гинекологии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

Диссертационная работа Ж.С. Лулуевой оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.011-2011, изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами, 11 рисунками, 2 приложениями. Список цитируемых источников оформлен в соответствии с действующими государственными стандартами и содержит 198 наименований, в том числе 56 отечественных и 142 зарубежных авторов.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения доказательный. Диссертация содержит 6 выводов, которые обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности выводов и заключений следует признать высокими, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, включает в себя основные положения, результаты и выводы, а также содержит список опубликованных работ по теме исследования.

Основные положения, результаты и выводы диссертации широко апробированы на научно-практических мероприятиях всероссийского и международного уровня, опубликованы в 7 научных работах, включая 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, в которых

должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**


Диссертационная работа Ж.С. Лулуевой на тему «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания», представленной на соискание ученой степени кандидат медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – сохранение и улучшение репродуктивного здоровья фертильных женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и получающих химиотерапию за счет усовершенствования комплексной научно обоснованной программы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного потенциала у пациенток данной категории, что имеет важное значение для медицинской науки, в частности для фтизиатрии и акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности положений и выводов, научно-методическому уровню, диссертационная работа Лулуевой Жанны Саламбековны соответствует критериям, установленным в п.9 и 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №723 от 30.07.2014 г., №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор


достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв на диссертацию Лулуевой Жанны Саламбековны на тему «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания» обсужден и утвержден на заседании Междисциплинарной межотделенческой проблемной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации №1 от 31.01.2022г. Присутствовало на заседании 23 человека. Результаты голосования: «за» – 23, «против» – нет, «воздержалось» – нет (Протокол №1 от 31 января 2022 года).

Ведущий научный сотрудник,  
руководитель направления «Фтизиопульмонология»  
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

 Мария Васильевна Павлова

Ведущий научный сотрудник направления  
«Урология, гинекология и абдоминальная  
хирургия», Ученый секретарь  
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук

 Александр Николаевич Муравьев

Подписи д.м.н., профессора М.В. Павловой  
и к.м.н. А.Н. Муравьева заверяю,  
начальник отдел кадров



Л.С. Непряхова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России) Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4, тел. +7 (812) 775-75-55, e-mail: spbniif\_all@mail.ru; <https://www.spbniif.ru/>