

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 01 марта 2022 г., протокол № 2

О присуждении Лулуевой Жанне Саламбековне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания» по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия, 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 27 декабря 2021 г. (протокол заседания № 31) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Лулуева Жанна Саламбековна, 25 января 1975 года рождения.

В 2000 году соискатель окончил Московский медико-стоматологический университет по специальности «лечебное дело». В 2021 г. окончила заочную аспирантуру Центрального НИИ туберкулёза.

Работает заведующий акушерско-физиологическим отделением Республиканского перинатального центра, г. Грозный.

Диссертация выполнена в отделе фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института туберкулёза.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Эргешов Атаджан, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», директор;

доктор медицинских наук Каюкова Светлана Ивановна, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией микробиома отдела иммунологии.

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней;

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, заведующий 2 гинекологическим отделением – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, в своём положительном отзыве, подписанном Павловой Марией Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником, руководителем направления «Фтизиопульмонология» и Муравьевым Александром Николаевичем, кандидатом медицинских наук, ведущим научным сотрудником направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия – указала, что тема диссертационной работы актуальна. Достоверность результатов исследования следует признать высокими, что обеспечивается как

количественной стороной изученного материала, так и использованием современного комплекса статистических критериев.

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 туберкулёза на микробиоту слизистой генитального тракта в виде развития вагинального дисбиоза у женщин фертильного возраста. Впервые установлено, что клиническая форма ТОД, наличие деструкции лёгочной ткани, бактериовыделение, лекарственная устойчивость МБТ и режим химиотерапии не влияют на шансы развития вагинальных дисбиозов у данной категории пациенток. Впервые изучен спектр провоспалительных цитокинов для выявления локальных дисбиотических воспалительных процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулёзом органов дыхания.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки:

Результаты, полученные автором в диссертационной работе диктуют необходимость внедрения научно обоснованного подхода к лечебно – диагностическим мероприятиям у пациенток больных туберкулёзом с риском развития вагинального дисбиоза для ранней диагностики патологического процесса и своевременного назначения лечебных мероприятий с целью улучшения их фертильности и возможности в будущем безопасной реализации репродуктивной функции.

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 туберкулёзом органов дыхания, получающих химиотерапию для диагностики нарушений репродуктивной системы, а также 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.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет, вопросов к соискателю нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Лулуевой Жанны Саламбековны на тему: «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология», является завершённой научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – сохранение и улучшение репродуктивного здоровья фертильных женщин, больных впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания и получающих химиотерапию, за счёт 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 разделе II «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв на неё обсуждён и утверждён на заседании Междисциплинарной межотделенческой проблемной комиссии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол №1 от 31 января 2022 года). Отзыв утверждён директором, доктором мед. наук, профессором Яблонским П.К.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объём публикаций составил 21 страницу (2,4 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Основные положения диссертации доложены на 4-х международных и 4-х отечественных конференциях и конгрессах.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению влияния химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Изменения вагинальной микробиоты у женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне длительной химиотерапии / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов, О.В. Демихова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. - №8. – С.69-73. - DOI: 10.25694/URMJ.2018.05.55.
2. Туберкулез органов дыхания и его химиотерапия: влияние на состояние вагинальной микробиоты / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - №8. – С.120-125.
3. Kajukova, S.I. Reproductive problems for women with tuberculosis / S.I. Kajukova, Zh.C. Luluyeva, // Theses PCS Global Obstetrics and Gynaecology Congress. – 2016, June 18-19.
4. Каюкова, С.И. Изменения флоры генитального тракта у больных туберкулезом легких в процессе мониторинга / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов,

Ж.С. Лулуева // Евро – Азиатский конгресс международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG). – 2018, 18-20 октября. – С.69.

5. Нежелательные явления химиотерапии туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / В.В. Романов, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2019, №2. – С.59-64.

6. Side effects of tuberculosis chemotherapy in women of reproductive age: vaginal dysbacteriosis / S.I. Kayukova, Zh.C. Luluyeva, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov // ERS Madrid. – 2019. – Vol.54: Suppl.63: PA2982. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2982.

7. Side Effects of Tuberculosis Chemotherapy: Intestinal Dysbiosis / S.I. Kayukova, Zh.C. Luluyeva, T.R. Bagdasaryan, A.E. Ergeshov // European Respiratory Journal. – 2020, 56: 2305; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2305

На диссертацию и автореферат Лулуевой Ж.С. поступили 4 отзыва, все отзывы положительные:

от Асеева Александра Владимировича – доктор медицинских наук, Тверской государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Казаковой Анны Владимировны – доктор медицинских наук, доцент, Самарский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой;

от Челноков Ольги Германовны – доктор медицинских наук, доцент, Ярославский государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Охапкина Михаила Борисовича – доктор медицинских наук, профессор, Ярославский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой.

Авторы отзывов отмечают, что применение комплекса разработанных соискателем алгоритмов и технологий позволило уменьшить значимость

побочного эффекта химиотерапии туберкулёза – дисбиоза слизистой генитального тракта у женщин, а своевременная профилактика данного состояния, способствует безопасному материнству в будущем, что имеет важное значение для медицинской науки.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

Авторы отзывов полагают, что на основании рассмотренного автореферата, диссертационная работа Лулуевой Жанны Саламбековны, выполненная на актуальную тему, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

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

предложена оригинальная научная гипотеза, рассматривающая развитие нарушений вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом органов дыхания, как нежелательное явление

химиотерапии - позднее, прогнозируемое и, соответственно, абсолютно предотвратимое клиническое событие;

доказано, что использование инновационных методик позволяет выявить клинически значимые, молекулярно - генетические маркеры для мониторинга микробных изменений и формирования локального воспаления в слизистой генитального тракта;

введена комплексная, научно обоснованная тактика ведения фертильных пациенток, получающих противотуберкулезную терапию для выявления и оценки клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта, а также определена диагностическая ценность «индекса воспаления» (экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета - IL1 β , IL10, IL18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68, B2M), что позволяет своевременно провести индивидуализированное лечение.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано 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 пациенток репродуктивного возраста;

применительно к проблематике диссертации результативно применен комплекс современных клинических, инструментальных, эндоскопических, лучевых, микробиологических, молекулярно – генетических, иммунологических, морфологических методов исследования;

изложены клинические положения о влиянии химиотерапии туберкулеза органов дыхания на репродуктивную систему женщин репродуктивного возраста в виде формирования умеренного аэробно – анаэробного вагинального дисбиоза, выраженность которого зависит от длительности

лечения. С увеличением длительности химиотерапии у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания, вагинальный дисбиоз сопровождается развитием локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта. У женщин фертильного возраста, больных ТОД, через 60 и 150 дней противотуберкулезной терапии выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между условно патогенной микрофлорой и индексом воспаления - ($r=0,2$; $p\leq 0,01$), ($r=0,3$; $p\leq 0,02$) и обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием *Lactobacillus spp.* и индексом воспаления - ($r=-0,2$, $p\leq 0,01$), ($r=-0,3$, $p\leq 0,03$);

раскрыта патогенетическая концепция о том, что женщины фертильного возраста, больные туберкулезом органов дыхания, являются сложной категорией пациентов в лечении специфического процесса. Клиническая тяжесть ТОД заключается в преобладании тяжелых форм туберкулеза, с высокой частотой деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости возбудителя к химиопрепаратам. Лечение ТОД сопровождается развитием различных нежелательных явлений, которые способствуют увеличению длительности и снижают эффективность противотуберкулезной терапии, а также ухудшают качество жизни таких пациентов;

изучена частота развития вагинальных дисбиозов у женщин фертильного возраста в процессе мониторинга химиотерапии, которая увеличивается в виде статистически значимого снижения доли *Lactobacillus spp.* - 90 [83;96]%, 34,5 [29;43]% ($p\leq 0,0001$) и 25 [20;32,8]% ($p\leq 0,0001$). Наиболее показательными маркерами вагинального дисбиоза являются: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*;

проведена модернизация применяемых статистических методов исследования в виде применения скриптов на принципиально новом языке программирования R версии 3.5 в среде R Studio.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены: научно-обоснованные алгоритмы выявления и коррекции нарушений микрофлоры и воспалительных дисбиотических процессов в нижних отделах репродуктивного тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии, что позволяет целенаправленно проводить его коррекцию с использованием антибактериальных, 5-нитроимидазольных, антимикотических и пробиотических препаратов;

определены перспективы их использования в практике путем создания лекционного материала Учебного Центра ФБГНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» для врачей акушеров – гинекологов и фтизиатров;

создана модель эффективного применения знаний в виде комплексной программы по ведению фертильных пациенток, получающих противотуберкулезную терапию для выявления и оценки клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта, сохранению и улучшению их репродуктивного здоровья;

представлены предложения по применению профилактики развития вагинальных дисбиозов с помощью системных и местных пробиотических и антимикотических препаратов. Фертильным женщинам, больным туберкулезом органов дыхания, для оценки вагинального микробиоценоза необходимо проводить молекулярно – генетическое исследование вагинального отделяемого с помощью инновационной тест – системы «Фемофлор» до, через 60 и 150 дней химиотерапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показаны результаты исследования в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными и клиническими данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе имеющейся клинической практики лечения пациенток репродуктивного возраста, больных туберкулезом органов дыхания и получающих химиотерапию. При выявлении вагинального дисбиоза необходимо получать соответствующее лечение, схема и длительность которой определять в зависимости от наличия или отсутствия, а также характера течения локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта;

использованы литературные данные по диагностике и лечению нарушений вагинального микробиоценоза у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, в репродуктивном возрасте. Публикации результатов клинических исследований по влиянию ТОД и его химиотерапии на репродуктивное здоровье женщин сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные с использованием разработанных лечебно – диагностических алгоритмов;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выровненных по ключевым признакам групп, с последующей обработкой и применением параметрической и не параметрической статистики, а также графического представления результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: от разработки концепции работы и дизайна исследования, изучение и анализе научной литературы по избранной теме, постановке цели и задач исследования,

непосредственном участии соискателя в получении исходных данных и формировании базы данных, статистической обработки данных до интерпретации полученных результатов и подготовки их к публикации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальностей 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Лулуевой Жанны Саламбековны на тему: «Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по диагностике и лечению нарушений микробиоценоза слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания и получающих химиотерапию, посредством разработки научно-обоснованного алгоритма выявления и коррекции нарушения микрофлоры генитального тракта, имеющей важное значение для развития медицинской науки, фтизиатрии, акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической значимости диссертационное исследование Лулуевой Ж.С. полностью соответствует п.9 и 10 разделе II «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., 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.

На заседании 1 марта 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по диагностике и лечению нарушений микробиоценоза слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных туберкулёзом органов дыхания и получающих химиотерапию, посредством разработки научно-обоснованного алгоритма, имеющей важное значение для развития медицинской науки, в частности фтизиатрии, акушерства и гинекологии, присудить Лулуевой Жанне Саламбековне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3 доктора наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 23, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председательствующий:

заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор медицинских наук, профессор
Демихова Ольга Владимировна



Учёный секретарь диссертационного совета 24.1.264.01,
созданного на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор медицинских наук
Юхименко Наталья Валентиновна



01.03.2022 г.

