

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии  
имени академика В.И. Краснопольского»  
по научной работе,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Зароченцева Н.В.



03 \_\_\_\_\_ 2024 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Кирилловой Екатерины Дмитриевны «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 1.5.11. Микробиология.

### Актуальность темы диссертации

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, частота которого достигает 13%. Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является ведущей причиной бесплодия и невынашивания беременности, а также фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие у 40-85% пациенток избыточного веса или ожирения. Хотя данный синдром рассматривается как патология репродуктивной системы, он имеет множество метаболических проявлений, в том числе инсулинорезистентность,



дислипидемия и системное субклиническое воспаление, что обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа.

Этиология и патогенез СПКЯ остаются неизученными. Несмотря на тесную взаимосвязь синдрома с избытком жировой ткани и нарушениями углеводного и липидного обмена, большое число пациенток имеет нормальный индекс массы тела (ИМТ), что не всегда отражает отсутствие метаболической дисфункции и откладывает постановку диагноза. Причины таких нарушений при отсутствии избыточной массы тела до конца не ясны. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли кишечной микробиоты и хронического субклинического воспаления в генезе многих метаболических нарушений, большой интерес представляет и их взаимосвязь с развитием СПКЯ.

Гетерогенность данной патологии затрудняет не только диагностику, но и разработку оптимальных схем терапии. Лечение носит симптоматический характер, а все применяемые лекарственные препараты назначаются «off-label», что не позволяет добиться максимального эффекта, а нередко снижает приверженность к терапии за счет нежелательных явлений.

Все вышесказанное подтверждает актуальность исследования Кирилловой Е.Д., которое посвящено изучению особенностей кишечной микробиоты и ее связи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления при СПКЯ.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна работы Кирилловой Е.Д. заключается в получении новых данных об изменениях в кишечной микробиоте пациенток с СПКЯ, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена и хроническим субклиническим воспалением, что является предпосылкой для разработки



перспективных методов терапии, направленных на коррекцию бактериального состава кишечника.

По результатам проведенной работы выявлены микробиологические предикторы эффективности терапии метформином, создана модель, позволяющая прогнозировать восстановление ритма менструаций на основе исходного уровня антимюллера гормона (АМГ) и количества симбионтных бактерий *Clostridium leptum* gr.

### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. По результатам проведенного исследования предложен новый подход к диагностике метаболической дисфункции у пациенток с СПКЯ. Для практического применения определено пороговое значение ИМТ – 23 кг/м<sup>2</sup> – для прогнозирования избытка жировой ткани и метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ при нормальной массе тела. На основании четко сформулированных критериев отбора пациенток в исследование, наглядно представленного дизайна работы, а также с помощью высокотехнологичных методов диссертантом разработана модель, включающая уровень АМГ и численность *Clostridium leptum* gr., позволяющая с чувствительностью 84% и специфичностью 68% прогнозировать вероятность регуляции менструального цикла на фоне терапии метформином.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В исследование было включено 270 пациенток с СПКЯ и 30 соматически здоровых женщин без нарушений репродуктивной функции, обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.



Кулакова» Минздрава России, в соответствии с поставленными задачами. В диссертации подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования, микробиологическую и молекулярно-генетическую оценку бактериального состава кишечника. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа с помощью таблиц «Microsoft Excel» (Microsoft office 2016) и программы «MedCalc» (MedCalc® statistical software, версия 22.013). Для количественных показателей рассчитаны средние значения и среднеквадратическое отклонение или медиана с интерквартильным размахом. Сравнение производилось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, теста Манна-Уитни или критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью метода Пирсона или непараметрического критерия Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны выполнена на достаточном научно-методическом уровне и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, результаты диссертационной работы иллюстрированы 20 таблицами и 31 рисунком. Библиографический указатель включает 204 работы цитируемых авторов, из них 9 отечественных и 195 иностранных источников.

Введение работы убедительно представлено актуальностью темы исследования, цель и задачи раскрыты полностью, обоснованы научная новизна, а также практическая значимость, описана методология



исследования, изложены сведения об апробации и реализации полученных данных, показан личный вклад автора. Положения, выносимые на защиту логичны и структурированы, содержат все аспекты проведенного исследования.

Первая глава диссертационной работы Кирилловой Е.Д. посвящена литературному обзору по обозначенной теме. Автором проведено подробное описание современного состояния проблемы, в которой представлены научные труды как отечественных, так и иностранных авторов, что указывает на несомненную актуальность темы работы.

В главе второй описаны современные материалы и методы исследования, использованные диссертантом в работе. Представлены хорошо и понятно иллюстрированные дизайны исследования, отражающие суть работы, четко обозначены критерии включения и исключения. Работа выполнена с использованием общеклинических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Также четко описаны специальные методы исследования: оценка микробного состава кишечника с помощью культуромики и ПЦР в реальном времени. Статистические методы обработки информативны, адаптированы и современны.

В третьей главе представлена клиническая характеристика пациенток и женщин контрольной группы. Обращает на себя внимание большой объем выборки (300 женщин).

В четвертой главе показаны результаты собственных исследований диссертанта, а именно подробная характеристика исследуемых групп, основанная на общеклинических, лабораторных и инструментальных данных. Получены сведения о распределении количества жировой ткани, маркерах хронического воспаления и микробиоте кишечника пациенток с СПКЯ, что позволило оптимизировать алгоритм обследования и лечения пациенток.



Пятая глава представлена обсуждением и основана на подробном анализе полученных результатов и их сопоставление с литературными данными.

Список литературы и оформление соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные результаты исследования представлены на XXII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 29.09–01.10.2021), Российском научно-практическом конгрессе "Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения" (Москва, 11–13.11.2021, 16–18.11.2023), XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 18–21.01.2022), XXIX Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 29–31.03.2023), II Всероссийском конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 20-21.04.2023), IX Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 04-06.10.2023 г.).

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

Результаты проведенного исследования внедрены и активно используются в практической работе отделения гинекологической эндокринологии



(заведующий отделением к.м.н., А.А. Сметник) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии. Основные результаты исследования, проведенного Кирилловой Е.Д., имеют значение для практического здравоохранения, а их внедрение позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с СПКЯ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника» является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии, направленной на оптимизацию тактики ведения пациенток с СПКЯ на основе изучения особенностей кишечной микробиоты и ее связи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант Кириллова Екатерина Дмитриевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 1.5.11. Микробиология.



Отзыв о научно-практической значимости диссертации Кирилловой Е.Д. на тему «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника» обсужден на заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

« 20 » 03 2024 года (протокол № 2)

Рецензент:

доктор медицинских наук (3.1.4.  
Акушерство и гинекология),  
профессор

Балан Вера Ефимовна

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а  
Телефон: 8 (495) 623-10-54  
E-mail: guzmoniiag@gmail.com

Подпись д.м.н., профессора Балан Веры Ефимовны «заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии  
имени академика В.И. Краснопольского»,  
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

« 20 » 03 2024 года