

## ОТЗЫВ

на автореферат 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, 1.5.11. Микробиология

В автореферате представлена работа, посвященная изучению особенностей кишечной микробиоты и ее связи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления с целью оптимизации тактики ведения пациенток с СПКЯ. Актуальность выбранной темы обусловлена распространенностью заболевания среди женщин репродуктивного возраста и высокой частотой ассоциированных с ним метаболических нарушений. Несмотря на длительную историю изучения, патогенетические механизмы формирования синдрома не ясны. В последнее время все больше данных свидетельствует о взаимосвязи метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа с нарушениями в составе кишечной микробиоты, что позволяет предположить и ее роль в генезе СПКЯ.

В автореферате представлены результаты подробного анализа состава микрофлоры кишечника на достаточной выборке больных и здоровых женщин, проведенного двумя методами, дополняющими друг друга, что позволило автору обнаружить бактериальные ассоциации, характерные для заболевания, и выявить статистически значимые корреляции с маркерами хронического воспаления, инсулинорезистентностью и количеством жировой ткани. Эти результаты играют ключевую роль в понимании причин возникновения заболевания и поиске новых стратегий лечения.

Диссертантом представлены новые данные о влиянии инсулиносенситайзера метформина на кишечную микробиоту в виде снижения численности микроорганизмов рода *Staphylococcus* и видов *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile*, определены микробиологические



предикторы эффективности терапии метформином и создана модель, позволяющая прогнозировать восстановление ритма менструаций на основе исходного уровня АМГ и бактерий *Clostridium leptum* gr.

Таким образом, основная цель диссертации достигнута, выводы и положения на защиту сформулированы четко и ясно. Использованные методы исследования соответствуют поставленным задачам, работа проведена на высоком методологическом уровне, актуальна, содержит значительный объем исследований, направленных как на изучение патогенетических основ, так и на создание новых принципов ведения больных, что обуславливает высокую научную новизну и практическую значимость.

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кириллова Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

Заместитель руководителя  
Центра подготовки медицинских микробиологов  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н.



Алиева Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Адрес организации: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. Тел.: +7 (495) 680-05-99, e-mail: rmanpo@rmanpo.ru

«12» марта 2024 г.

Подпись Алиевой Елены Васильевны

«ЗАВЕРЯЮ»

д. м. н., профессор, ученый секретарь

«12» марта 2024 г.



Чеботарёва Татьяна Александровна.



## ОТЗЫВ

на автореферат 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, 1.5.11. Микробиология

Диссертационная работа посвящена исследованию состава кишечной микробиоты и его взаимосвязи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). На сегодняшний день СПКЯ широко распространен среди женщин репродуктивного возраста, при этом частота ассоциированных с ним метаболических нарушений весьма высока. Изучению данного синдрома посвящено огромное количество работ, тем не менее его патогенез до конца не ясен. Появляется все больше данных, указывающих на связь метаболического синдрома и диабета 2 типа с изменениями в кишечной микробиоте, что подтверждает ее возможную роль в развитии синдрома. Исходя из вышеизложенного, актуальность работы не вызывает сомнений.

Задачи исследования сформулированы четко, согласуются с общей целью работы и соответствуют положениям на защиту. Представленная выборка пациентов адекватна и достаточна для получения достоверных результатов.

Автором проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических данных пациенток, а также результатов инструментальных и



лабораторных обследований. подробно изучен состав кишечной микрофлоры у больных и здоровых женщин, выявлены бактериальные ассоциации, характерные для заболевания, и установлены связи с маркерами воспаления, инсулинорезистентностью и жировой тканью. Эти результаты помогут понять причины развития заболевания и разработать новые методы лечения.

В автореферате представлены новые данные об эффекте метформина на кишечную микробиоту, выявлены предикторы эффективности этой терапии. К практическому применению создана модель для прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток, получающих метформин, на основе исходного уровня АМГ и уровня колонизации кишечника симбионтными микроорганизмами группы *Clostridium leptum* gr. Согласно результатам работы автора, более высокую эффективность терапии метформином можно ожидать при АМГ < 12,7 и *Clostridium leptum* gr. > 9 lg ГЭ/г.

Интересно, что автором не было продемонстрировано преимуществ терапии метформином и пробиотиком в сравнении с монотерапией метформином. Эти результаты, как и выявленные маркерные микроорганизмы, служат предпосылкой к новым исследованиям по разработке современных методов коррекции кишечной микрофлоры.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенной практической ценности и научной новизне выполненной работы. Исследования выполнены на высоком уровне, выводы и практические рекомендации сформулированы четко и основаны на результатах собственных данных, а также согласуются с актуальными литературными источниками. Автореферат составлен четко и логично, вопросов и замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кириллова Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

доктор медицинских наук, профессор  
заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии им. проф. В.С. Груздева

ФГБОУ ВО Казанский  
ГМУ Минздрава России



Габидуллина Рушанья Исмагиловна

« 14 » марта 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, «ЗАВЕРЯЮ»

Доктор медицинских наук, профессор  
ученый секретарь ФГБОУ ВО

Казанский ГМУ Минздрава России



Мустафин Ильшат Ганиевич

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.



## ОТЗЫВ

**на автореферат 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, 1.5.11.**

### **Микробиология**

Диссертантом проведена работа, посвященная изучению эндокринно-метаболических параметров у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), в том числе – на когортах пациенток с разным индексом массы тела (ИМТ) и процентом содержания жировой ткани. Актуальность выполненной работы обусловлена значительной частотой распространенности метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия у данной группы пациенток. Наличие сопутствующих дисфункций углеводного и липидного обмена не только увеличивает риски развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, но также ассоциировано с широким спектром неонатальных и акушерских осложнений. При этом, в работе освещается ряд значимых моментов по выявлению женщин группы риска по наличию избытка жировой ткани при нормальном ИМТ, которые имеют в 2-3 раза больше шансов на развитие гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и дислипидемии.

В автореферате подробно изложены методы, применяемые исследователем для оценки композиционного состава тела. В тексте автореферата автор акцентирует внимание на значимости двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ввиду того, что данное исследование позволяет наиболее точно оценить количество и характер распределения жировой ткани. При этом, исследователь разработал и метод оценки шансов на наличие избытка жировой ткани на основе ИМТ с достаточно высоким уровнем диагностической точности (чувствительность 87,4%, специфичность 69,7%, AUC = 0,837), что является значимым для использования в реальной



клинической практике, поскольку проведение денситометрии в ряде случаев может быть затруднено.

Диссертантом представлены новые данные, свидетельствующие о том, что избыток жировой ткани может увеличивать риски хронического субклинического воспаления до 9 раз. Эти результаты являются актуальными, поскольку хроническое субклиническое воспаление способствует развитию инсулинорезистентности на пострецепторном уровне, что приводит к формированию «замкнутого круга», усугубляющего гиперандрогению и овуляторную дисфункцию при СПКЯ. Полученные данные указывают на целесообразность продолжения исследований по определению пороговых значений провоспалительных маркеров, что может в перспективе позволить выявить женщин группы риска избытка жировой ткани с последующим их персонифицированным ведением.

В работе большое внимание уделено новому направлению в изучении СПКЯ – анализу состава кишечной микробиоты как потенциального фактора, играющего важную роль в патогенезе заболевания. Благодаря современным методам исследования и грамотно выполненной статистической обработке данных диссертанту удалось не только выявить изменения бактериального состава кишечника при СПКЯ, но и определить микробиологические предикторы эффективности терапии инсулиносенситайзером метформинном.

Основные цели и задачи диссертационной работы достигнуты. Выводы и практические рекомендации клинически значимы и сформулированы четко. Положения на защиту ясно отражают результаты проведенного исследования. Методология выполненной работы соответствует поставленным задачам, включает современные и актуальные методы исследования. Полученные результаты вносят вклад в ряд вопросов патогенеза и течения СПКЯ, что обуславливает высокую научную новизну и практическую значимость.

Таким образом, представленный автореферат демонстрирует, что диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника» по научным целям, полученным результатам является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи - оптимизация тактики ведения женщин с СПКЯ. Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню выполнения исследования, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого



Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4 – «акушерство и гинекология», 1.5.11. – «микробиология».

Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Анна Ивановна Малышкина

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны заверяю,**

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук

Матвеева Екатерина Александровна

**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20,  
Телефон: 8(4932)336263  
Сайт: [www.niimid.ru](http://www.niimid.ru), E-mail: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru)



«15» 03 2024 г



## ОТЗЫВ

д.м.н., доцента, заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, главного внештатного специалиста по медицинской микробиологии Комитета здравоохранения Волгоградской области Степаненко Ирины Семеновны на автореферат диссертации 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, 1.5.11. Микробиология

В настоящее время изучение состава микробиоты кишечника вызывает большой научный интерес. Множество исследований, как российских, так и международных, посвящено поиску патогенетических связей между микробными сообществами различных локализаций организма человека и неинфекционными заболеваниями. Особое внимание уделяется метаболическим нарушениям ввиду их высокой распространенности даже в молодом возрасте и взаимосвязи с гинекологической патологией, в том числе с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В связи с этим, диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника» представляется крайне актуальной.

В ходе исследования автором успешно решены поставленные задачи, включая анализ композиционного состава тела, метаболического, андрогенного профиля и маркеров хронического субклинического воспаления у пациенток с СПКЯ, что создало предпосылку для изучения патогенетической взаимосвязи синдрома с составом микробиоты кишечника, описание которого представлено достаточно подробно. Благодаря современному методу культивации с использованием расширенного



спектра питательных сред, MALDI-TOF масс-спектрометрии и таксономического анализа путем секвенирования 16S РНК методом Сэнгера у больных женщин и группы сравнения выявлено 320 видов микроорганизмов, включая облигатных анаэробов, а с помощью метода ПЦР в режиме реального времени удалось дополнительно идентифицировать труднокультивируемые виды бактерий. Это позволило автору не только подробно описать особенности таксономического состава микробиоты кишечника при СПКЯ, но и выявить его взаимосвязь с количеством жировой ткани и инсулинорезистентностью, а также определить изменения микробного состава кишечника на фоне терапии инсулиносенситайзером метформином. Особый научный интерес представляет механизм воздействия метформина на бактериальный состав и метаболомику кишечника, который подробно не обсуждается в автореферате.

В проведенном исследовании обращает на себя внимание отсутствие дополнительного эффекта терапии пробиотиком, содержащим 14 видов бактерий, в комбинации с метформином, в отличие от монотерапии метформином на состав микробиоты кишечника. Тем не менее, автор указывает на отсутствие в нем симбионтных видов бактерий, снижение которых было обнаружено в ходе исследования у больных. Это обосновывает поиск и разработку новых пробиотических штаммов с целью коррекции дисбиотических нарушений при СПКЯ.

К наиболее значимым результатам данной работы можно отнести выявленные нарушения состава микробиоты кишечника при СПКЯ, включая снижение видового богатства и численности симбионтных бактерий (*Clostridium leptum* gr. (включая *F. prausnitzii*), симбионтных видов *Bacteroides* spp. и др.), а также повышение популяции условно-патогенных видов *Clostridium* и *Staphylococcus* spp. Кроме того, особую клиническую ценность представляет разработанная модель прогнозирования эффективности терапии метформином, включающая уровень АМГ и численность бактерий группы *Clostridium leptum*.



В целом автореферат позволяет сделать вывод о том, что диссертация Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника» является актуальной и представляет собой завершённое исследование и отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кириллова Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

Заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии, иммунологии с курсом  
клинической микробиологии

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Степаненко Ирина Семеновна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1

Тел.: +7 (8442) 38-50-05, e-mail: post@volgmed.ru

« 20 » 03 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Степаненко Ирины Семеновны

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь совета Университета  
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент



О.С. Емельянова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.