

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология

Актуальность исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является распространенным заболеванием, которое встречается у каждой 5-й женщины репродуктивного возраста. В настоящее время он рассматривается как метаболический репродуктивный синдром, в основе которого лежат генетические и эпигенетические факторы, ассоциированные с инсулинорезистентностью, провоспалительным состоянием и оксидативным стрессом, поддерживающими развитие метаболических нарушений, которые присутствуют у трети пациенток независимо от массы тела. Хорошо известно о взаимосвязи избытка жировой ткани с метаболической дисфункцией, однако вопрос о генезе инсулинорезистентности и дислипидемии у пациенток с нормальным индексом массы тела (ИМТ) остается малоизученным.

В последние годы большой интерес вызывает влияние кишечной микробиоты на эндокринно-метаболические параметры организма человека. Накапливаются данные о взаимосвязи бактериального состава кишечника с такими заболеваниями как сахарный диабет 2 типа, ожирение и метаболический синдром, обсуждается и его роль в генезе СПЯ, хотя имеющиеся литературные данные немногочисленны и противоречивы.

В рамках разработки персонифицированного подхода к терапии пациенток с СПЯ одним из наиболее важных аспектов является увеличение эффективности негормональных методов лечения, направленного на патогенез синдрома, с целью снижения риска бесплодия и невынашивания

беременности, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышения приверженности к терапии. Используемые на сегодняшний день препараты назначаются симптоматически и не приводят к коррекции всех патологических состояний, характерных для СПЯ.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны, посвященная оптимизации тактики ведения пациенток с СПЯ на основе изучения особенностей кишечной микробиоты и ее связи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления, представляется актуальной и имеет значимость для современного здравоохранения.

Научная новизна исследований

В ходе исследования у пациенток с СПЯ и нормальной массой тела была проанализирована частота метаболических нарушений, повышения маркеров воспаления, а также композиционный состав тела, что позволило оценить риск метаболической дисфункции у таких пациенток и продемонстрировать ее взаимосвязь с хроническим субклиническим воспалением и избытком жировой ткани. Описаны изменения в составе кишечной микробиоты у российских женщин с СПЯ, включая снижение разнообразия видов и нарушение баланса микробных сообществ, определена их взаимосвязь с избытком жировой ткани, хроническим субклиническим воспалением и инсулинорезистентностью. Продемонстрирован положительный эффект инсулиносенситайзера метформина на количество жировой ткани и эндокринно-метаболические параметры, а также на состав кишечной микробиоты. Исследованы факторы, способствующие повышению эффективности терапии метформином, создана модель для прогнозирования восстановления менструального цикла на основе исходного уровня АМГ и количества симбионтных бактерий *Clostridium leptum* gr. Научно обоснован поиск новых методов коррекции кишечной микробиоты у пациенток с СПЯ с целью увеличения ее разнообразия и нормализации баланса микробных сообществ.

Практическая значимость

По результатам проведенной работы диссертантом совершенствована тактика ведения пациенток с СПЯ. Продемонстрирована необходимость оценки метаболических параметров независимо от ИМТ, анализа композиционного состава тела с определением процентного содержания общей и висцеральной жировой ткани, ассоциированной с повышением маркеров хронического субклинического воспаления. На основании проведенного исследования выявлены пороговые значения ИМТ для прогнозирования избытка жировой ткани и метаболических нарушений у пациенток с СПЯ при нормальной массе тела. Предложена модель предикции эффективности терапии метформином, включающая уровень АМГ и численность *Clostridium leptum* gr.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в диссертационную работу, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология» и 1.5.11. «Микробиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии и пунктам 9 и 10 паспорта микробиологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, посвященных описанию материалов и методов исследования, полученным результатам и их обсуждению, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 31 рисунками и 20 таблицами. Представленная актуальность не вызывает сомнений и основывается на современных результатах публикаций во всем мире.

Во введении развернуто раскрыта актуальность темы работы, научная и практическая значимость исследования, четко определена цель и задачи работы, грамотно сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор современной литературы, где анализируется достаточное количество актуальных научных исследований по теме диссертации. Автором описана эпидемиология, этиология и патогенез СПЯ, имеющиеся на сегодняшний день данные о механизмах взаимосвязи синдрома с микробиотой кишечника и ее особенностями при различных патологических состояниях. Большое внимание уделено характеристике различных групп микроорганизмов, потенциально играющих важную роль в патогенезе СПЯ. Рассмотрены актуальные и перспективные методы терапии СПЯ, в том числе направленные на коррекцию состава кишечной микробиоты.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Данный раздел отражает дизайн исследования, объективные методы обследования пациенток – клинико-лабораторные и

инструментальные. Подробно описаны методы и использованные нормы двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, развернуто изложены методики изучения кишечной микробиоты.

Достоверность исследования определяется грамотно составленным дизайном исследования, репрезентативностью выборки, использованием современных методов медицинской статистики.

В третьей главе представлен подробный анализ клинико-анамнестических данных, в четвертой – результаты лабораторного и инструментального обследования, анализ данных до и после двух видов терапии. Стоит отметить основательный статистический анализ, позволивший выявить пороговые значения ИМТ для диагностики метаболической дисфункции и разработать модель прогнозирования эффективности терапии метформином. Тщательно описаны изменения в бактериальном составе кишечника и их ассоциация с избытком жировой ткани, хроническим субклиническим воспалением и инсулинорезистентностью. Представлены новые данные о связи отдельных микроорганизмов с СПЯ и влиянии их количественных показателей на эффект от терапии метформином.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных диссертантом результатов, проведено сопоставление с данными литературных источников. В данной главе обращает внимание логичный подход к представлению и анализу данных. Из полученных автором результатов логично вытекают выводы и практические рекомендации, которые четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам и целям исследования.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит актуальность и степень разработанности темы исследования, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В качестве научной дискуссии следует рассмотреть ряд вопросов, которые не уменьшают значимость диссертационной работы, а только подчеркивают интерес к ней:

1. Уточните, пожалуйста, имелись ли отличия в микробиоте у пациенток с гиперандрогенными фенотипами (А,В,С) и неандрогенным фенотипом (D), а также наблюдалась ли зависимость между нарушением углеводного обмена и составом микробиоты до лечения?
2. В работе было обследовано 270 женщин с СПЯ, из которых 214 (79,3%) были представлены гиперандрогенными фенотипами (А,В,С) и 56 женщин - (20,7%) с неандрогенным фенотипом D. Однако, гормональный, в том числе и андрогенный профиль пациенток, оценивались в общей группе женщин с СПЯ (без учета фенотипов). Наблюдали ли Вы изменения андрогенного профиля у женщин с неандрогенным фенотипом D после проводимой терапии?
3. После проведенного лечения метформином в течение 6 месяцев у 92 пациенток отмечалось статистически значимое снижение уровня андростендиона на 33,5% и общего тестостерона на 21,4%. Уточните, пожалуйста, в какой группе пациенток (относительно фенотипов СПЯ) отмечено данное достоверное снижение уровня андрогенов? Сколько пациенток с неандрогенным фенотипом D получали данный вид терапии?

Заключение

Диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников с учетом микробиоты кишечника», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в акушерстве и гинекологии, а именно оптимизация тактики ведения пациенток с СПЯ на основе особенностей кишечной микробиоты и ее связи с эндокринно-метаболическими нарушениями и маркерами хронического воспаления.

По объему проведенного исследования, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кирилловой Екатерины Дмитриевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года N 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
профессор РАН, ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д. О. Отта»,
заведующий отделом гинекологии
и эндокринологии

Ярмолинская Мария Игоревна

199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д.3
Тел.: +7(812) 328-23-61
<https://ott.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
профессора РАН, Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д. О. Отта»,
кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна

«18» марта 2024 г.