

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Кунгурцевой Екатерины Александровны
на тему: «Закономерности изменений микробиоценозов различных
биотопов у женщин с хроническим эндометритом», представленную на
соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология (биологические
науки)**

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений и определяется тем, что воспалительный процесс эндометрия является причиной невынашивания беременности, бесплодия и других акушерских заболеваний. Интерес к хроническому эндометриту обусловлен тем, что данное заболевание встречается у женщин репродуктивного возраста, являясь и медицинской, и социальной проблемой.

Одной из причин развития хронического эндометрита могут являться микрoэкологические нарушения в вагинальном биотопе женщин, которые могут сопровождаться нарушениями в кишечном и носоглоточном биоценозах. Такие изменения приводят к иммунорезистентности всего организма и хронизации воспалительного процесса в органах малого таза. Поэтому комплексное исследование различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом и характер взаимодействия микроорганизмов, их населяющих, является актуальным.

Общая характеристика работы. Представленная диссертационная работа является законченным исследованием, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения результатов, выводов и списка использованных литературных источников. Работа изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 7 рисунками. Список использованной литературы включает 219 отечественных и 72 зарубежных источника литературы.

Цель исследования заключалась в установлении закономерностей нарушений микробиоценозов вагинального, кишечного и носоглоточного биотопов при формировании хронического эндометрита для патогенетического обоснования принципов их коррекции.

Для достижения цели были сформулированы 4 задачи, которые логично вытекают из поставленной цели работы.

Во введении автор аргументировано отмечает актуальность выбранной темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены защищаемые положения.

Обзор литературы показывает, что данные, посвященные изучению изменений микробиоценозов исследованных биотопов в патогенезе хронического эндометрита и сопутствующих соматических заболеваний имеют незавершенный характер и требуют подробного изучения.

В главе «Материалы и методы» автор представляет методические приемы исследований. Достоверность научных положений подтверждается достаточным объемом выполненных исследований. Диссертантом исследовано 116 женщин, у которых были отобраны более 300 проб из вагинального, кишечного и носоглоточного биотопов.

Автором использованы эпидемиологические, клинико-лабораторные, микробиологические, молекулярно-биологические и статистические методы с соблюдением режимных документов, этических принципов, принятых Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и отраслевых стандартов.

Глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» содержит закономерности изменений микробиоценозов трех исследованных биотопов у женщин с хроническим эндометритом, которые проявляются широким спектром и частотой детекции патогенных и условно-патогенных видов на фоне отсутствия или дефицита нормобиоты.

Автором показано, что у женщин с хроническим эндометритом во всех исследованных биотопах представители нормобиоты имели симбиотические взаимоотношения с условно-патогенной микробиотой, что свидетельствует о неспособности нормофлоры конкурировать с патологической биотой. Также автором показано, что наличие морфологических признаков хронического эндометрита ассоциируется с присутствием гена сериновой протеиназы (*sprE*) у преобладающих энтерококков.

Таким образом, выявленные закономерности и взаимосвязи нарушений микробиоценозов вагинального, кишечного и носоглоточного биотопов у женщин с хроническим эндометритом имеют не только научную ценность, но и с успехом могут использоваться в клинической практике.

В разделе «Заключение» автор обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы последних лет. Анализ данных в совокупности позволил автору предложить и научно обосновать концептуальную схему нарушений микробиома у женщин с хроническим воспалением эндометрия.

Степень обоснованности научных положений и выводов. Выводы соответствуют поставленной цели и отражают решение поставленных задач. Научные положения работы, сформулированные в диссертации, базируются на использовании современных методов и достаточного объема исследований, статистически обработанных данных, которые позволяют научно обосновать заключение и выводы.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 9 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных работ, из которых 5 работ в ведущих зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Научная новизна исследований. Теоретическая проработка проблемы, отраженная в литературном обзоре, а также применение комплексных современных аналитических и статистических методов, позволили автору получить результаты, обладающие научной новизной, которые заключаются в установлении изменений одновременно в микробиоценозах вагинального, кишечного и носоглоточного биотопах у женщин с хроническим эндометритом, что проявлялось в расширении видового спектра и частоты встречаемости патогенных и условно-патогенных видов на фоне отсутствия или дефицита нормофлоры. Автором выявлено доминирование в данных биотопах условно-патогенного микросимбионта вида *E. faecalis* и *E. faecium*.

Автором показано, что у женщин с хроническим эндометритом во всех исследованных биотопах представители нормобиоты формировали симбиотические взаимоотношения с условно-патогенной биотой, что говорит о снижении колонизационной резистентности нормобиоты и её неспособности конкурировать с патологической, что в дальнейшем приведет к формированию патологических связей и сообществ.

Новым являются данные о высоком уровне патогенности у доминирующего вида *E. faecalis* и *E. faecium* в исследованных биотопах (вагинальный, кишечный и носоглотка) у женщин с ХЭ по сравнению с группой женщин без ХЭ. Это проявлялось в увеличении количества аутоштаммов энтерококков с нуклеотидными последовательностями гена патогенности *sprE*, отвечающего за пенетрацию, колонизацию и токсическое повреждение тканей. Впервые установлено, что детекции данного гена ассоциировалась чаще с морфологическими признаками в слизистой у женщин с ХЭ, чем у женщин без хронического воспаления эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования позволили дополнить теоретические знания о структуре и характере межмикробных взаимодействий микробиоты влагалища, кишечника и носоглотки, состояние которых является основой

иммунорезистентности организма, что позволит улучшить диагностику, профилактику и коррекцию нарушений микробиоты.

Автором выявлены наиболее информативные показатели микробиома различных биотопов, вошедшие в прогностическую математическую модель, что позволит установить способы коррекции изменений микробиома, ассоциированного с хроническим эндометритом.

В результате полученных данных разработана концептуальная схема развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями.

Основные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах ФГБОУВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, и также используются в лекционных курсах и научно-исследовательской работе студентов биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет».

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы соответствует формуле специальности: 14.03.03- Патологическая физиология, а именно: п.2 «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 6 «Изучение состояния реактивности организма, т. н. комплекса его видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на раздражители», п.10 «Разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма».

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-

2011. Содержание автореферата достаточно полно раскрывает сущность проблемы и отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако, по прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Только ли лактобактерии составляют индигенную микробиоту слизистой вагинального биотопа?
2. При изучении наличия у энтерококков генов, кодирующих отдельные факторы вирулентности, не указано какой процент энтерококков не содержал данных генов.
3. Непонятно зачем проводились сравнения частоты выделения из таких биотопов, как кишечный и носоглоточный энтерококков, содержащих исследуемые гены, с морфологическими признаками хронического эндометрита.
4. В разделе 3.5, посвященном сравнительному анализу функциональных связей, некоторые из рассчитанных коэффициентов менее 0,3. Можно ли в этом случае утверждать о наличии каких-либо связей?

Замечания:

1. В таблице 8, на мой взгляд, было бы более наглядно разделить индигенные и транзиторные виды, выделенные из носоглоточного биотопа.
2. При расчете функциональных связей автор пишет о связях между отдельными исследуемыми генами и присутствием других микроорганизмов, например, «связь гена *asa1* с *Klebsiella spp.*». Тогда как следовало сравнивать количество энтерококков, несущих этот ген с количеством других УПМ.
3. Существенным достоинством работы являются схемы, отражающие структуру корреляционных связей в разных биотопах женщин с и без хронического эндометрита. Однако, на взгляд рецензента, было бы легче увидеть различия, если бы схемы были построены по одному принципу.

Заключение. Диссертационная работа Кунгурцевой Екатерины Александровны на тему: «Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится теоретическое обоснование и решение научной задачи по установлению закономерностей при формировании у женщин хронического эндометрита нарушений микробиоценозов вагинального, кишечного и носоглоточного биотопов для патогенетического обоснования принципов их коррекции.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Маркова Юлия Александровна, доктор биологических наук (03.02.03), заведующая лабораторией растительно-микробных взаимодействий, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук, СИФИБР СО РАН
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132, а/я 317,
телефон: (3952)42-67-21, факс: (3952)51-07-54
E-mail: matmod@sifibr.irk.ru
Сайт: <http://sifibr.irk.ru>

Подпись Марковой Ю.А. заверяю:
«13» марта 2019г.



13.03.2019г.