

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)

Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009, тел./ факс (3822) 51 10 39/ 51 40 97, e-mail: center@tnimc.ru
ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568, ИНН/КПП 7019011979/701701001

20.02.2019

№

02-222

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора Томского НИМЦ
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Степанов Вадим Анатольевич



« 22 » Февраль 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Кунгурцевой Екатерины Александровны на тему: «Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом», представленной к защите в Диссертационный совет Д 001.038.02 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Особое значение в структуре современной гинекологии и акушерства продолжает оставаться хронический эндометрит (ХЭ), который приводит к нарушению менструальной, секреторной, половой и репродуктивной функций у женщин. В современных условиях интерес к хроническому эндометри-ту обусловлен этиологическими особенностями микробных и вирусных ассоциаций, характеризующиеся выраженными патогенными свойствами, развитием устойчивой фармакорезистентности, выраженной тенденцией к затяжному течению, а также первичной хронизации процесса, с преобладанием

бессимптомных и субклинических форм. Длительная и бессимптомная циркуляция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным морфофункциональным изменениям в структуре ткани, нарушению пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани, что является причиной бесплодия, привычного невынашивания беременности, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий, осложненного течения беременности и родов.

В большинстве случаев, патогенетические аспекты ХЭ рассматривались с точки зрения микробиоценоза отдельного биотопа - репродуктивного тракта, в то же время, микробиота носоглоточного, кишечного биотопов, особенности структуры микробиоценозов, частота встречаемости генов патогенности энтерококков не достаточно освещены. Поэтому изучение роли ассоциативной микробиоты различных биотопов, влияния отдельных микроорганизмов и их патогенного потенциала на формирование ХЭ у женщин весьма актуально.

Остается до конца нерешенным вопрос о механизмах, препятствующих процессам саногенеза на уровне местной иммунной системы и эпителия слизистой эндометрия.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность диссертационной работы Кунгурцевой Екатерины Александровны на тему: «Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом».

Научная новизна исследования

В диссертации, на основании полученных результатов, автором было установлено, что у женщин с хроническим эндометритом изменения микробного консорциума проявляются в расширении видового спектра и частоты встречаемости патогенных и условно-патогенных видов (с доминированием в вагинальном, кишечном и носоглоточном биотопах условно-патогенного микросимбионта вида *E. faecalis* и *E. faecium*) на фоне отсутствия или дефицита нормофлоры в исследованных биотопах. Автором выявлено, что во всех исследованных биотопах у женщин с хроническим эндометритом представители нормофлоры состоят в синергетических взаимоотношениях с условно-патогенной биотой, что говорит о неспособности нормобиоты конкурировать

с патологической, что в последующем будет способствовать формированию патологических симбиозов и дисбиоза.

Новыми являются данные о наличии у женщин с ХЭ повышенного уровня патогенности у доминирующего вида *E. faecalis* и *E. faecium* в разных биотопах (вагинальный, кишечный и носоглотка) по сравнению с группой женщин без ХЭ, что проявлялось увеличением количества аутоштаммов энтерококков с нуклеотидными последовательностями гена патогенности *sprE* (пенетрация, колонизация, повреждение тканей). Высокая частота детекции данного гена ассоциировалась чаще с морфологическими признаками в слизистой у женщин с ХЭ, чем у женщин без хронического воспаления эндометрия.

Впервые выявленные информативные показатели микробиома различных биотопов, сведенных в прогностическую математическую модель, позволили автору обосновать способы коррекции изменений микробиома, ассоциированного с хроническим эндометритом. На основе микробиологических критериев разработана концептуальная схема развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями.

Структура работы обладает логическим единством. Она включает в себя введение, 3 главы, заключение и выводы.

Во введении автор аргументировано отмечает актуальность выбранной темы исследования. 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.

Результаты исследований фундаментальны, 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.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования расширяют и углубляют представления о структуре и характере межмикробных взаимодействий микробиоты влагалища, кишечника и носоглотки, состояние которых является основой иммуно-

резистентности организма, что позволит оптимизировать диагностику, профилактику и коррекцию нарушений микробиоты.

Для получения объективной информации о циркуляции энтерококков с наличием детерминант патогенности целесообразно проведение детекции генов *asa1*, *cylM*, *gelE*, *sprE* и других генов патогенности у энтерококков.

Полученные фундаментальные знания могут быть использованы в качестве основы для оценки риска развития нарушений микробиоты различных биотопов при наличии хронического воспаления в эндометрии матки.

Полученные результаты могут быть использованы в составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения по прогнозированию риска развития нарушений микробиоты различных биотопов с целью разработки новых схем лечения женщин с хроническим эндометритом.

Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора

Работа выполнена на базе лаборатории микробиома и микроэкологии, и Центра инновационной медицины клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Кунгурцевой Екатерины Александровны, основаны на достаточном количестве фактического клинического материала: проведены исследования 116 женщин, из них 73 с диагнозом хронический эндометрит.

Цель исследования и поставленные для ее решения задачи сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде выводов и практических рекомендаций. Выводы обоснованы и подтверждены фактическим материалом диссертации. Задачи исследования решены полностью.

Обоснованность вынесенных на защиту основных положений базируется на глубоком анализе литературных данных и критической оценке результатов собственного исследования. Разработанные положения, выносимые автором на защиту, всесторонне доказаны с помощью методов дискриминантного и корреляционного анализа.

Таким образом, достоверность полученных результатов исследования, выполненного автором, не вызывают сомнений.

Список литературы составлен грамотно и указывает на большой объем проработанной современной отечественной и зарубежной научной литературы.

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы соответствует паспорту специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования могут быть использованы в составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения по прогнозированию риска развития нарушений микробиоты различных биотопов с целью разработки новых схем лечения женщин с хроническим эндометритом.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном процессе кафедры нормальной физиологии и кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в лекционных курсах и научно-исследовательской работе и производственной практике студентов профилей «физиология» и «микробиология» специальности 06.03.01 Биология ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет».

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации представлены и обсуждены на научных представительных конференциях и форумах различного уровня, хотя в автореферате представлена лишь одна работа, опубликованная в сборнике конференции.

Диссертационная работа выполнена на материале собственных исследований и личный вклад автора заключался в получении первичных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, статистической обработке результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

Важно подчеркнуть, что автор имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, 9 из которых - статьи в журналах, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 5 работ в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. Все опубликованные автором научные работы отражают достаточно полно основные положения и полученные результаты.

Диссертация написана хорошим языком, интересно читается. Основные ее положения логично вытекают из полученных автором данных и не вызывают возражений.

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, вместе с тем, хотелось бы уточнить: есть ли какая-то взаимосвязь между нарушениями микробиоценоза в различных биотопах: носоглоточном, кишечном и вагинальном у женщин с хроническим эндометритом?

Заключение

Таким образом, диссертация Кунгурцевой Екатерины Александровны на тему: «Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится 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 актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кунгурцева Екатерина Александровна заслуживает присуждения ученой степени канди-

дата биологических наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ) «19» февраля 2019 г., протокол № 1.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий отделом
иммунофармакологии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томского НИМЦ

Шерстобоев Евгений Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5, тел.: 8 (3822) 51-33-06

факс: 8 (3822) 28-26-76

e-mail: center@tnimc.ru

сайт: www.tnimc.ru

Подпись Е.Ю. Шерстобоева заверяю
Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.

Хитринская Ирина Юрьевна