

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук,
профессор Н.С. Кирабаев



2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 акушерство и гинекология

Актуальность диссертационной темы

Актуальность темы исследования определяется важным направлением в медицине – улучшением качества оказания медицинской помощи больным с хронической воспалительной патологией матки, улучшением качества жизни человека. Сохранение репродуктивного здоровья женщины является одной из актуальных задач современной медицины, что подтверждается в программных документах Всемирной организации здравоохранения и государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (2018–2025 гг.). Одним из факторов, приводящих к нарушению репродуктивного здоровья женщины, является хронический эндометрит. Медико-социальная значимость проблемы хронического эндометрита не теряет своей ак-

туальности. Это обусловлено тем, что повреждение эндометрия при данном заболевании является одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, неэффективности использования вспомогательных репродуктивных технологий, низкого качества жизни, что, соответственно, не может не оказывать негативного влияния на социальное благополучие женщин. Ситуация усугубляется ростом соматической патологии у пациенток фертильного возраста, онкологических заболеваний, что приводит к дополнительному ухудшению их здоровья, дезадаптации иммунной системы, снижению сопротивления организма инфекциям. Все это является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию хронического рецидивного течения эндометрита.

Многие исследователи сходятся во мнении, что хронический эндометрит – заболевание, приводящее к срыву мирного сосуществования микроорганизмов и иммунной системы в эндометрии, это подтверждает важную роль микробов в патогенезе болезни. Определяющим в понимании механизма развития хронического эндометрита является исследование микробиома матки и воспалительного процесса в эндометрии. До 95% случаев хронического эндометрита возникают непосредственно в эндометрии за счет внедрения экзогенных вирусно-бактериальных возбудителей, передающихся половым путем, или размножения условно-патогенной микрофлоры в эндометрии после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций. В этой связи выполненное исследование на основе комплексного многофакторного анализа клиничко-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов, разработка персонифицированной программы диагностики и лечения хронического эндометрита является чрезвычайно актуальным на сегодняшний день. Не вызывает сомнения, что концепция настоящего исследования выстроена на понимании того, каким образом различные бактериальные сообщества организма, например, кишечника, мочевыводящих путей, влагалища и т.д., предрасполагают к возникновению заболеваний либо поддерживают здоровое состояние макроорганизма. Соответственно, резуль-

таты исследования вносят большой вклад в развитие научно обоснованных направлений по сохранению и укреплению здоровья и качества жизни пациенток с хроническим эндометритом.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы диссертационного исследования 115030310056. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа Е.Г. Кобаидзе проведена в рамках одного из основных направлений научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проблемы терапии хронического эндометрита кроются в вопросах сложного, но активно изучающегося патогенеза данной патологии. Регресс воспалительного процесса в эндометрии после применения антибиотиков подтверждает в большинстве случаев бактериальную природу воспаления, хотя самыми дискуссионными являются вопросы диагностики и элиминации инфекта. На фоне активного тренда в медицинской науке по изучению микробиома человека, его роли в сохранении здоровья, на фоне катастрофического роста антибиотикорезистентности антибиотикотерапия у больных с хронической патологией матки должна быть рациональной, обоснованной. В связи с этим применение современных методов диагностики и интерпретации результатов обследования, расширение представлений о патогенетических механизмах хронического эндометрита, не только лечение бесплодия, но и стратегия общего оздоровления, включающая терапию и профилактику боли, аномальных маточных кровотечений, профилактику анемии, онкологической патологии органов репродуктивной системы у больных с хроническим эндометритом, соответственно улучшение здоровья и качества жизни женщин фертильного возраста определили цели работы: разработать персонафициро-

ванную программу диагностики и лечения хронического эндометрита неспецифической этиологии на основе комплексного многофакторного анализа клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 310 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 рисунками, 53 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 508 источников, из них 349 – зарубежных и 159 – отечественных.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты отличаются несомненной новизной. Научные данные Кобаидзе Е.Г. дают современное представление о хроническом эндометрите, новые результаты свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к определению нормы и патологии микробиоты урогенитального тракта больных репродуктивного периода.

Впервые выполнен многофакторный анализ, который позволил расширить представление о патогенетических механизмах болезни. Показана рольотягощённого гинекологического и соматического анамнеза, описаны особенности микробиоты половых органов, мочевыводящих путей и кишечника, дисфункции иммунной системы, выявлена роль аллельных пар по полиморфным локусам генов, регулирующих неоангиогенез, пролиферацию, апоптоз, активность нейтрофилов и макрофагов, в патогенетическом механизме хронического эндометрита, что позволило аргументировать мультифакторный характер хронического эндометрита. В работе впервые установлено непосредственное влияние микробиоты кишечника на композитный состав микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей, что под-

тверждает наличие фекально-вагинально-уретрального пути в патогенезе хронического эндометрита.

Впервые продемонстрирована корреляционная связь сопутствующей патологии органов пищеварения, снижения клеточно-эффекторного иммунитета и нарушения апоптоза ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$) с ростом факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов в полости матки, цервикального канала и в мочевыводящих путях у больных с данной патологией. Показана ассоциация аллельных пар по полиморфным локусам генов – регуляторов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) с отягощённым соматическим анамнезом, с нарушением микробиоты кишечника и урогенитального тракта у больных хроническим эндометритом. Автором выявлена ассоциация изменения субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$), цитокинов (ИЛ-17, ФНО) с полиморфными локусами генов eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778) и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией.

Выявление данных факторов, их взаимоотношающее негативное влияние на течение эндометрита, снижение качества жизни больной обусловило разработку персонализированной программы диагностики и терапии, позволило определить лечебную тактику в отношении пациенток с хроническим эндометритом (интегральный показатель, который был рассчитан, продемонстрировал высокую степень эффективности – 96,51 %, чувствительность – 97,06 %, специфичность – 96,51 %) .

Выводы диссертационного исследования корректны и отражают содержание задач и положений, выносимых на защиту. Рекомендации конкретны и имеют практическое значение.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность полученных в диссертационной работе данных обеспечены глубоким теоретическим анализом проблемы и разно-сторонностью исследования. Работа выполнена на современном уровне с привлечением информативных и высокочувствительных методов исследования, включающих: ретроспективный анализ утвержденных форм медицинской документации, помимо общепринятых лабораторных исследований, УЗИ органов малого таза и молочных желез, оценку морфофункционального состояния эндометрия, исследование органов репродуктивного тракта, моче-выводящих путей, кишечника методом бактериологического исследования; исследование цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α) методом иммуноферментного анализа, изучение аллельных пар по поли-морфным локусам генов регуляции эндотелиальной дисфункции, ангиогене-за, пролиферации и апоптоза, иммунорегуляции, онкопролиферативных со-стояний, рецепторов активации пролиферации пероксисом, ремоделирования тканей, рецептора половых стероидов, детоксикации (VEGFA (G634C), eNOS (Glu298Asp), TLR4 (A8595G), MMP9 (Gln279Arg), BRCA1 (3361C>T), BRCA2 (Ser455Ser), ESR1(Thr594Thr), TP53(Pro72Arg), ApoE (Cys130Arg), PPARA (G2528C),PPARG(Pro12Ala), PPARGC1A (Gly482Ser), GSTA4(T/C) и MTHFR (C677T, A1298C) с помощью ПЦР; изучение межгенных ассоциаций с сопутствующей гинекологической, соматической патологией, микробной популяции полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей и кишечника параллельно с изучением иммунного статуса; проведена оценка качества жизни больных с хроническим эндометритом и другие методы.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Значимость результатов диссертационного исследования Е.Г. Кобаидзе оценивается достаточно высоко. Отметим многоплановость как научных, так и

практических направлений: исследована роль отягощённого гинекологического и соматического анамнеза в патогенезе хронического эндометрита у больных репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов, мочевыводящих путей и кишечника при хроническом эндометрите, выявлена взаимосвязь микрофлоры с сопутствующей гинекологической и соматической патологией, расширены и уточнены представления о роли микробиоты мочеполовых органов и кишечника в связи с изменением популяции лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$) и цитокинов (ИЛ-17, ФНО) у женщин с этим заболеванием. Полученные данные свидетельствуют о значимости аллельных пар по полиморфным локусам генов – регуляторов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) в патогенетическом механизме хронического эндометрита. Таким образом, расширено представление о патогенетических механизмах болезни.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработана и внедрена персонифицированная программа диагностики и терапии хронического эндометрита на основе изучения микробиоты урогенитального тракта и кишечника, иммунологических и генетических особенностей пациентки и ее экстрагенитального анамнеза. Предложена персонифицированная программа диагностики микробного агента при хроническом неспецифическом эндометрите у больной с учетом гинекологической и соматической патологии, которая позволила увеличить точность диагностики этиологически значимого инфекта путем предупреждения ложных результатов обследования. Разработан и внедрен способ лечения хронического эндометрита с учетом состояния микрофлоры урогенитального тракта и кишечника больной, что позволило более рационально использовать антибактериальную терапию и улучшить эффективность лечения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность лечебных учреждений города Перми и Пермского края. Материалы работы используются в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии в ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Результаты диссертационной работы Е.Г. Кобаидзе можно рекомендовать для применения в клинической практике лечебно-профилактических учреждений, оказывающих амбулаторную и стационарную акушерско-гинекологическую помощь, в отделениях репродуктологии, использовать в учебном процессе учреждений высшего профессионального образования при подготовке ординаторов, аспирантов и врачей акушеров-гинекологов.

Заключение

Таким образом, диссертация Екатерины Глахоевны Кобаидзе на тему «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 акушерство и гинекология, выполненная под руководством д.м.н., профессора Михаила Михайловича Падруля, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы – восстановление состояния здоровья больных репродуктивного возраста с хронической воспалительной патологией матки, улучшение качества жизни человека, что, соответственно, повышает социальное благополучие женщин.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016

№335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Кобаидзе Екатерина Глахоевна, достойна присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 акушерства и гинекология.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Ордянец Ириной Михайловной, обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № н/4 от «11» июня 2019 года.

Отзыв составил:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерства и гинекология), профессор

И.М. Ордянец

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru



**Российский университет
дружбы народов (РУДН)**

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Телефон: +7495 434 53 00, факс: +7495 433 15 11
www.rudn.ru; rudn@rudn.ru

20

№

**В диссертационный совет Д 208.008.10
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(400131. г. Волгоград,
ул. площадь Павших Борцов, д. 1)**

Уважаемая Марина Сергеевна!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», на Ваш запрос дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Кобаидзе Екатерины Глахоевны** на тему «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 акушерство и гинекология.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024) и направлен в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Первый проректор – Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», д.ф.н., профессор**



Н.С. Кирабаев

В диссертационный совет Д 208.008.10

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(400131. г. Волгоград, ул. площадь Павших Борцов, д. 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему
«Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на
основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических,
иммунологических и генетических факторов»
по специальности 14.01.01 акушерство и гинекология

Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» ФГАОУ ВО «РУДН» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Филиппов Владимир Михайлович доктор физико-математических наук, профессор, академик РАО, председатель ВАК Ректор ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	Кирабаев Нур Серикович Доктор философских наук, профессор Специальность – 09.00.03 – История философии Первый проректор - Проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Радзинский Виктор Евсеевич доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 1. С. 27–34. 2. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.

	<p>3. Бебнева Т.М., Оразов М.Р., Костин И.Н. Цервициты – нерешенная проблема гинекологии // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 34–39.</p> <p>4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Добрецова Т.А. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. № 2 (31). С. 126–132.</p> <p>5. Тотчиев Г.Ф. Профилактика и лечение осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза // Доктор.Ру. 2015. № 1 (102). С. 37–39.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	117198
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Город	Москва
Улица	Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	(495) 787-38-03 (1216), 434-42-12, 434-66-82
e-mail	rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru
Web-сайт	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Первый проректор - Проректор
по научной работе ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
д.ф.н., профессор**



Н.С. Кирабаев