

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук,  
профессора Боровковой Людмилы Васильевны**

**на диссертацию Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему  
«Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим  
эндометритом на основании комплексного изучения  
клинико-anamнестических, микробиологических,  
иммунологических и генетических факторов», представленную  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы диссертации**

Рост экстрагенитальной патологии, онкологических заболеваний органов репродуктивной системы приводит к дополнительному ухудшению здоровья. Как известно, состояние здоровья женщин может повлиять на их фертильность, течение беременности, а также на здоровье детей. Хронический эндометрит является частой причиной нарушения здоровья. Обеспечение континуума медицинской помощи пациенткам с хронической воспалительной патологией матки, охрана репродуктивного, материнского и перинатального здоровья – часть жизненного цикла женщины, все эти этапы жизни взаимосвязаны.

Один из принципов, лежащих в основе плана действий по профилактике хронической воспалительной патологии органов малого таза, учитывает весь жизненный цикл женщины. При реализации мероприятий по профилактике обострений хронического эндометрита у женщин репродуктивного периода необходимо принимать в расчет социальные и медицинские потребности человека на всех этапах его жизни. Не вызывает сомнений, что проведение мероприятий до планирования беременности часто является наиболее эффективной формой профилактики. Работа в рамках такого подхода должна начинаться с вопросов материнского здоровья, включая медицинскую помощь в период до зачатия. Для реального предупреждения рецидивного течения хронического эндометрита у пациенток фертильного возраста система здравоохранения должна актуализировать такие задачи, как коррекция факторов риска, влекущих за собой хрониче-

ское течение заболеваний органов пищеварения, мочевыделительной системы, изменения иммунологического статуса. Именно в проблемах иммунитета и кроются истоки хронического, рецидивирующего течения воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы.

В этой связи проведение исследований на основе комплексного многофакторного анализа клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов, которые впоследствии могут помочь в разработке персонифицированной программы диагностики и лечения хронического эндометрита, является чрезвычайно актуальным на сегодняшний день. Результаты таких исследований определяют развитие научно обоснованных направлений по сохранению и укреплению здоровья и улучшению качества жизни пациенток.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для изучения взаимосвязи патогенетически значимых клинико-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов у больных с хроническим эндометритом автором проведено комплексное многофакторное динамическое клинико-лабораторное и инструментальное исследование сформированной выборки пациенток репродуктивного периода. У них проведены сравнительная характеристика клинико-anamнестических данных, исследование микробиоты кишечника и мочевыводящих путей, микробиоты полости матки и цервикального канала, определены ассоциации микробиоты кишечника и урогенитального тракта с учетом особенностей соматического и репродуктивного анамнеза, качества жизни. Кроме того, исследована роль аллельных пар по полиморфным локусам генов регуляции эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, пролиферации и апоптоза, иммунорегуляции, онкопролиферативных состояний, рецепторов активации пролиферации пероксисом, ремоделирования тканей, рецептора половых стероидов, детоксикации; определены особенности иммунного статуса путем оценки субпопуляции лимфоцитов и про- и противовоспалительных цитокинов, установлены их ассоциации с полиморфными локусами изучаемых генов и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, высокой информативностью использованных современных методов исследования. Статистическая обработка результа-

тов выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, использован достаточный объем адекватных способов статистического анализа, позволивших в полной мере раскрыть поставленную цель и задачи исследования.

Особый научный интерес представляют результаты проведенного однофакторного и многофакторного анализа, показавшие взаимосвязь микробиоты кишечника, мочевыводящих путей, полости матки и цервикального канала у больных с хроническим эндометритом, межгенных ассоциаций минорных аллелей генов с сопутствующей гинекологической и соматической патологией. На основании проведенного динамического исследования с использованием корреляционного простого и множественного регрессионного анализа автором показано, что наиболее существенные патогенетические взаимосвязи наблюдаются у пациенток с хронической патологией органов пищеварения, мочевыделительной системы и с наличием полиморфизма генов, регулирующих эндотелиальную дисфункцию, ангиогенез, пролиферацию, иммунорегуляцию, онкопролиферативные состояния. Это определяет выраженность патологических изменений в эндометрии и увеличивает риск возникновения рецидивного течения болезни с непредсказуемой эффективностью лечения.

С использованием логистического регрессионного анализа построены прогностические вероятностные модели развития вышеуказанных осложнений беременности.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, изложены последовательно. Наименование темы диссертации, поставленные цель и задачи в полной мере соответствуют полученным лично соискателем новым научным результатам.

### **Научная новизна исследования. Ценность для науки и практики проведенной соискателем работы**

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Кобаидзе Е.Г., определяют направления для совершенствования программ профилактических мероприятий по снижению частоты рецидивного течения и низкой эффективности терапии хронического эндометрита у женщин фертильного возраста.

Научная ценность данного исследования заключается в том, что автором выполнено комплексное изучение клинико-лабораторных особенностей микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих

путей и кишечника у больных в динамике во взаимосвязи с иммунным статусом и ассоциацией минорных аллелей генов, регулирующих пролиферацию, неоангиогенез, активность нейтрофилов и макрофагов. Проведена детальная оценка микробной популяции органов урогенитального тракта у больных с хроническим эндометритом и у практически здоровых пациентов и ассоциации с изменением микробиоты кишечника, установлено непосредственное влияние дисбиоза кишечника на композитный состав микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей. Определена важная роль фекально-вагинально-уретрального пути в патогенетическом механизме данной болезни. Автором проанализированы и сопоставлены клинико-анамнестические особенности больных с хроническим эндометритом, дана оценка роли отягощённого гинекологического и экстрагенитального анамнеза в патогенезе хронического эндометрита, доказана важная роль высокой частоты сопутствующей патологии органов пищеварения – желчного пузыря, желудка, кишечника, мочевыводящих путей, доброкачественной дисплазии молочной железы – и установлен низкий уровень качества жизни у больных с хроническим эндометритом.

Предложены математические модели прогнозирования рецидивного течения и низкой эффективности терапии хронического эндометрита у больных с отягощённым экстрагенитальным анамнезом. Показано, что на выраженность патологических нарушений и ассоциированных с ними осложнений хронического эндометрита значимое влияние оказывают характер микробиоты, сопутствующая гинекологическая и соматическая патология – синдром кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника, хронический холецистит, хронический цервицит, минорные аллели генов-регуляторов физиологических процессов мембран клеток иммунной системы, изменения субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> и ассоциации с полиморфными локусами генов eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778). Полученные пороговые значения позволят выявлять больных, составляющих группу риска по развитию рецидивного течения заболевания и низкой эффективности терапии.

В ходе многофакторного комплексного детального анализа продемонстрировано, что и практически здоровые, и больные хроническим эндометрита женщины могут иметь как отрицательный, так и положительный результат роста микрофлоры в полости матки и цервикального канала, что микробиота полости матки не обладает конкордантностью с флорой

цервикального канала, рост как лактобациллярной, так и нелактобациллярной флоры в полости матки напрямую коррелирует с нарушением работы органов пищеварения в виде хронического холецистита, синдрома желудочной диспепсии, синдрома кишечной диспепсии. Имеются межгенные ассоциации минорных аллелей генов eNOSrs1799983, MTHFR 1801133, BRCA1rs 3950989, ApoE rs429358, PPARA rs4253778, регулирующих апоптоз, неоангиогенез, процессы пролиферации в ткани, активность нейтрофилов и макрофагов, что напрямую коррелирует с заболеваниями органов пищеварения, с дисбиозом кишечника, обсеменённостью урогенитального тракта нелактобактериальной флорой и снижением лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. Полученные данные позволяют аргументировать мультифакторный характер хронического эндометрита и определяют главную стратегию терапии, которая автором выстроена с учетом аспектов общего оздоровления больной, санации очагов воспаления, нормализации микробиоценоза урогенитального тракта, улучшения функции органов пищеварения и нормализации иммунного статуса.

Выводы и практические рекомендации информативны, обоснованы и имеют важное значение для практического здравоохранения. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику медицинских учреждений города Перми и Пермского края. Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами и ординаторами Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

Работа имеет практическую значимость для реализации задач современного здравоохранения в аспектах профилактики хронических заболеваний матки, мочевыводящих путей, органов пищеварения, улучшения качества жизни больных с данной патологией. Результаты диссертационной работы Кобаидзе Е.Г. рекомендуются к широкому использованию акушерками-гинекологами, репродуктологами, терапевтами.

Проведенное исследование позволяет наметить перспективы дальнейшего изучения потенциального влияния ассоциации минорных аллелей генов, особенностей микробиоты половых органов и иммунной системы на формирование гинекологической патологии.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации**

Материалы исследования изложены на 310 страницах машинописного текста по традиционному плану. Название темы диссертации соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Во введении убедительно аргументирована актуальность, показана научная новизна, определена теоретическая и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, позволившие раскрыть основные положения работы.

В обзоре литературы освещены результаты современных отечественных и зарубежных исследований по изучаемой теме, большинство из которых опубликованы в течение последних 5 лет.

Во второй главе представлено обоснование выбранных материалов и методов исследования, приводится клиническая характеристика пациенток с разделением на группы и подгруппы. Корректно составлен протокол и дизайн исследования, выделены критерии включения и исключения.

В пяти главах результатов собственных исследований последовательно, в соответствии с поставленными задачами, в сравнительном аспекте представлены полученные данные об особенностях акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, микробной популяции полости матки, цервикального канала, нижних мочевых путей, кишечника и их ассоциации. Отдельная глава посвящена изучению генетических особенностей и анализу дисбаланса иммунной системы у больных с хроническим эндометритом, определены ассоциации клинико-анамнестических данных, микробиоты урогенитального тракта и кишечника с минорными аллелями изучаемых генов, созданы математические модели прогнозирования вышеуказанной патологии.

В заключение Кобаидзе Е.Г. резюмирует основные результаты исследования, сравнивая их с уже имеющимися в отечественной и зарубежной литературе. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты. Библиография включает 508 источников, из них 349 зарубежных и 159 отечественных.

Диссертация написана хорошим литературным языком, в достаточном объеме иллюстрирована таблицами и рисунками.

Таким образом, структура диссертации, ее содержание и последовательность изложения материала характеризуются внутренним единством. Содержание автореферата в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ к

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

**Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати, в том числе в изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных ВАК**

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 32 научных работах, среди них методические рекомендации в соавторстве (2 шт.), 16 статей в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ, зарегистрированы 2 патента на изобретение.

**Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

Достоинствами диссертационной работы Кобаидзе Е.Г. являются четкая постановка цели, интегративный подход, тщательный анализ и оценка полученных результатов.

К диссертанту имею вопрос:

1. В вашей работе нет данных о результатах доплерометрической оценки перфузии эндометрия с измерением индекса резистентности мелких сосудов субэндометриальной зоны, чем было обосновано такое решение?

2. Как обосновали выбор метода физиотерапии в контрольной группе больных?

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Кобаидзе Екатерины Глахоевны «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны

теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной медицинской проблемы для развития акушерства и гинекологии, имеющей важное социально-экономическое значение, что соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 28.08.2017 № 1024), а её автор, Кобаидзе Екатерина Глахоевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образова-  
ния «Приволжский исследовательский медицин-  
ский университет» Министерства здравоохране-  
ния Российской Федерации, доктор медицинских  
наук, профессор

Боровкова  
Людмила Васильевна



« 25 » 09 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Боровковой Л.В. удостоверяю.

Ученый секретарь Университета,  
д.б.н.



 Андреева Н.Н.

603950, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского пл., 10/1  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

тел.: (831) 439-09-43; факс: (831) 439-01-84

Сайт: <http://pimunn.ru>  
e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)

Сведения об оппоненте

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»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

1	Фамилия, Имя, Отчество	Боровкова Людмила Васильевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.01 – Акушерство и гинекология
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющиеся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность)	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) кафедра акушерства и гинекологии, заведующий
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	603950, БОКС-470 г. Нижний Новгород. Минина и Пожарского пл., 10/1, тел.: (831) 439-09-43; факс: (831) 439-01-84

		<a href="http://pimunn.ru">http://pimunn.ru</a> e-mail: <a href="mailto:rector@pimunn.ru">rector@pimunn.ru</a>
8	<p>Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласна ГОСТ</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в лечении хронического эндометрита / Л.В. Боровкова, Т.В. Сумина, Т.М. Мотовилова, В.П. Замыслова // Медицинский альманах. 2015. № 4 (39). С. 103–104.</li> <li>2. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического эндометрита неспецифической этиологии / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова, Г.О. Гречканев, А.Н. Зиновьев, Л.Г. Горшунова, Ю.А. Гаревская, И.В. Пономарева, М.С. Чурикова, С.Г. Нефедов // Гинекология. 2015. Т. 17. № 4. С. 59–63.</li> <li>3. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в предгравидарной подготовке больных с хроническим эндометритом / В.П. Замыслова, Л.В. Боровкова, Т.В. Сумина, Т.М. Мотовилова // Практическая медицина. 2016. № 1 (93). С. 110–111.</li> <li>4. Замыслова В.П., Боровкова Л.В., Мотовилова Т.М. Низкочастотная электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности // Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 32–35.</li> <li>5. Динамика некоторых показателей менструальной крови и перфузионных параметров у пациенток с хроническим эндометритом при использовании сочетанной озонобактериофаготерапии / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова, А.Н. Зиновьев, О.С. Зиновьева, И.В. Пономарева, Ю.В. Антонова, М.Г. Пронина, К.И. Чикалова, Л.З. Сиротина, Н.А. Козлова, Ю.А. Гагаева, И.Ю. Журина, С.М. Аллахвердиева // Медицинский альманах. 2018. № 6 (57). С. 83–88.</li> </ol>

В соответствии с п.28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 №7, п.22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 и п.5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю

согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в единой информационной системе в сети «Интернет».

**Официальный оппонент:**

д.м.н., профессор

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Людмила Васильевна

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

д.б.н.

Андреева Наталья Николаевна



Адрес: 603950, Российская Федерация,  
г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского пл., 10/1,  
тел.: (831) 439-09-43; факс: (831) 439-01-84

Сайт: <http://pimunn.ru/>

e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)

Согласие

об участии в работе Диссертационного совета Д 208.008.10

в качестве официального оппонента

Я, Боровкова Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, согласна быть официальным оппонентом при защите докторской диссертации Кобаидзе Екатерины Глахоевны на тему: «Индивидуализация лечебной тактики больных с хроническим эндометритом на основании комплексного изучения клинико-anamnestичеких, микробиологических, иммунологических и генетических факторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Людмила Васильевна

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
д.б.н.

Андреева Наталья Николаевна



Адрес: 603950, Российская Федерация,  
г. Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского пл., 10/1,  
тел.: (831) 439-09-43; факс: (831) 439-01-84

Сайт: <http://pimunn.ru>

e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)