

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Игумнова Ильи Андреевича на тему «Закономерности изменений микробиоты кишечника и их взаимосвязь с гиперандрогенизмом у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность диссертационной темы

Актуальность изучения проблем, связанных с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), определяется высокой частотой его встречаемости среди женщин репродуктивного возраста. Данный синдром тесно связан с различными гормональными и метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром. Кроме того, СПЯ, особенно – ассоциированный с ним гиперандрогенизм, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, что, в свою очередь, формирует необходимость мультидисциплинарного подхода к изучению различных аспектов его патогенеза. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые во всем мире и посвященные изучению патогенеза СПЯ,

остаются нерешенными многие аспекты, связанные с этим заболеванием. В частности, одним из важных направлений исследований, представляется оценка роли микробиома и гормонов пищеварительной системы в развитии СПЯ и, напротив, в формировании адаптационных и саногенетических механизмов при гиперандрогенизме, что, в свою очередь, позволяет дать теоретическое обоснование новых подходов к ранней диагностике и коррекции течения заболевания. Исходя из вышеизложенного, актуальность темы данного диссертационного исследования не вызывает сомнений, а его результаты способны внести существенный вклад в развитие представлений о патогенезе СПЯ, открывая новые перспективы для разработки патогенетически обоснованной профилактики и лечения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование Игумнова И.А. выполнено в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) в 2018–2023 гг. в рамках выполнения государственных бюджетных тем «Раннее выявление и коррекция нейро-эндокринно-обменных и психоэмоциональных проявлений репродуктивных нарушений, ассоциированных с гиперандрогенией» (2017–2019 гг.; № государственной регистрации АААА-А18-118011990043-5), «Раннее выявление и профилактика метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом и эстроген-дефицитными состояниями у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (2020–2022 гг.; № государственной регистрации АААА-А20120120790036-3) и «Прогнозирование метаболических и психоэмоциональных нарушений у женщин различных возрастных групп с гиперандрогенными расстройствами для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению» (2023–2025 гг.; № государственной регистрации 123051600030-1).

Все участники исследования ($n = 175$) были рекрутированы в ходе многоцентрового поперечного исследования эпидемиологии и фенотипа СПЯ в Восточной Сибири, проведенного в Иркутской области и Республике Бурятия

(ClinicalTrials.gov ID: NCT05194384), которое выполнялось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено Комитетом по биомедицинской этике НЦ ПЗСРЧ (Иркутск) (протокол № 2.1 от 24.02.2016). Диссертационное исследование одобрено 24.12.2018 г. (протокол № 1.1.).

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Игумнова И.А. заключается в том, что в работе установлены микробиом-ассоциированные механизмы и маркеры гиперандрогенемии на модели синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. В исследовании были определены пороговые значения основных индексов альфа-разнообразия кишечной микробиоты, характерные для женщин с гиперандрогемией на модели СПЯ, а также установлено, что при гиперандрогемии наблюдается увеличение численности *Lactobacillus* и *Catenibacterium*, но при этом снижение представленности *Faecalibacterium*, *Christensenellaceae_R-7_group* и *[Eubacterium] eligens group* класса Clostridia, установлены потенциальные механизмы саногеза, а также разработана концептуальная схема, обобщающая полученные результаты и демонстрирующая возможный состав пробиотиков с целью коррекции ГА.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенная диссертантом работа позволила систематизировать существовавшие ранее представления о роли микробиоты в патогенезе гиперандрогенизма, и во многом их дополнила. В частности, было показано, что с нарушениями состояния кишечного микробиоценоза, характерными для гиперандрогенных фенотипов СПЯ, ассоциирован дисбаланс гормонов пищеварительной системы и уменьшение влияния противовоспалительных цитокинов. Обнаруженные при гиперандрогемии особенности

микробиома, которые обоснованно трактуются автором как саногенетически значимые, позволяют предложить новые подходы к коррекции и профилактике гиперандрогенизма.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, представляя собой значительный вклад в развитие фундаментальной науки. На основе систематизации ранее опубликованных работ, посвященных роли микробиоты в патогенезе повышенной продукции андрогенов, Игумнов И.А. ставит перед собой цель по открытию новых потенциальных патогенетических мишеней при коррекции гиперандрогенизма. Автором разработан дизайн исследования с использованием неселективной выборки женщин репродуктивного возраста, что позволяет рассматривать её как репрезентативную, а полученные результаты – применимыми в отношении других контингентов женщин.

Полученные результаты имеют важное значение для клинической практики, поскольку позволяют, на основе разработанных критериев оценки разнообразия кишечной микробиоты, своевременно выявлять лиц, у которых с целью коррекции гиперандрогенизма патогенетически оправдано применение пробиотических препаратов на основе штаммов, установленных в данном исследовании.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоял в анализе российской и зарубежной литературы для оценки степени разработанности и обоснования актуальности темы исследования, а также для постановки цели и задач исследования. Кроме того, личный вклад диссертанта заключается в разработке стандартных операционных процедур забора биоматериала, рекрутировании и наблюдении участниц исследования, статистической обработке и интерпретации полученных данных. Автором лично сформулированы научные положения и выводы по проведённому исследованию, подготовлены публикации и доклады по теме диссертации, рукопись диссертации и автореферата.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты и сформулированные выводы диссертационной работы Игумнова И.А. представляют значительный интерес для специалистов в области биологии и медицины. Разработанная стандартная операционная процедура забора биосубстратов для исследования микробиома кишечника применяется в клинической практике клиники ФГБНУ НЦПЗСРЧ (г. Иркутск). Сформулированные положения используются при подготовке аспирантов ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, обучающихся по специальности «Патологическая физиология», а также внедрены в учебный процесс на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Иркутск). Кроме того, результаты диссертационного исследования могут использоваться в учебном процессе при подготовке студентов и аспирантов медицинских вузов с целью формирования у них представлений о роли кишечной микробиоты в развитии гиперандрогенных расстройств.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 9 полнотекстовых статей в научных журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, и в научных журналах, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы Игумнова И.А. обеспечивается достаточным объемом исследуемой выборки, количеством клинического материала и данных лабораторных

исследований, определяется надлежащим дизайном и методологией исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы на основе данных, полученных при использовании современных и высокочувствительных методов диагностики. Анализ данных проведен с применением корректных методов биомедицинской статистики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно пункту 2 – «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов» и 11 пункту «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма».

Соответствие автореферата содержанию диссертационной работы

Автореферат изложен на 23 страницах (1 п.л.) и составлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, полностью отражает основное содержание и положения диссертации, позволяет кратко ознакомиться с работой.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность

Диссертация Игумнова И.А. представляет собой исследование, которое можно обоснованно считать самостоятельно выполненным и законченным научно-интеллектуальным трудом. Структура диссертации соответствует стандартным правилам оформления и представляет собой 122 страницы машинописного текста. В тексте выделены три основные главы, включающие

в себя: введение с обоснованием выбранной темы, цель, задачи и научную новизну, обзор литературы, объекты и методы, а также собственные результаты с их обсуждением, а также выводы и практические рекомендации. Диссертация также содержит список использованных сокращений и библиографический список, состоящий из 125 источников, из которых 17 на русском языке, остальные на английском. Текст диссертации последовательный, не содержит логических ошибок, поставленная цель и задачи соответствуют теме исследования. В приложении приведена разработанная автором стандартная операционная процедура забора биосубстратов для исследования микробиома кишечника.

Несомненным достоинством работы является первая глава, в которой представлен анализу литературных данных по теме исследования. Автор диссертации систематизировал ранее опубликованные данные, объединив 33 публикации в единую таблицу с указанием, какие именно изменения кишечного микробиома были продемонстрированы при СПЯ.

Глава «Объекты и методы исследования» содержит исчерпывающие данные, необходимые для понимания дизайна исследования, критериев включения и невключения в исследуемую выборку. В работе были использованы клинические, лабораторные и статистические методы.

Третья глава посвящена представлению собственных результатов и их обсуждению. Автор изложил полученные данные последовательно, начиная с закономерностей изменения основных гормональных показателей, маркеров воспаления у женщин с гиперандрогемией по сравнению с группой сравнения и практически здоровыми женщинами. Далее были определены точки отсечения индексов-альфа разнообразия микробиоты кишечника и закономерности, связанные со сниженным альфа-разнообразием. Критерием сниженного альфа-разнообразия являлось снижение хотя бы одного из определяемых индексов. В следующих разделах автором определены микробиом-ассоциированные маркеры гиперандрогемии на модели СПЯ, продемонстрированы корреляционные связи представителей микробиоценоза кишечника на уровне родов с гормональными показателями и маркерами

воспаления обследованных женщин. Для определения наиболее информативных микробиом-ассоциированных маркеров гиперандрогенемии (на модели синдрома поликистозных яичников) в репродуктивном возрасте диссертантом использован метод логистической регрессии с ГА в качестве зависимой переменной и с учётом основных потенциальных кофаундеров. В результате проведённого исследования установлены как дизадаптивные, так и адаптивные микробиом-специфичные механизмы перестройки микробиоты кишечника у женщин с гиперандрогенемией, которые представлены в концептуальной схеме.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Игумнова Ильи Андреевича на тему «Закономерности изменений микробиоты кишечника и их взаимосвязь с гиперандрогенизмом у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников», выполненная под руководством д.м.н., профессора Сутуриной Ларисы Викторовны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по установлению микробиом-ассоциированных механизмов и маркеров гиперандрогенемии на модели синдрома поликистозных яичников и патогенетическому обоснованию профилактики и коррекции гиперандрогенизма у женщин репродуктивного возраста.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Игумнов Илья Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Благодоровым Михаилом Львовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 6 от « 04 » апреля 2025 года.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой

общей патологии и патологической физиологии

имени В.А. Фролова медицинского

института РУДН, доктор медицинских наук

(14.03.03 – патологическая физиология),

профессор

 - Благодоров Михаил Львович

Директор медицинского института

РУДН, доктор медицинских наук, профессор

 А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

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