

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дубровиной Светланы Олеговны на диссертационную работу Козловой Анастасии Анатольевны на тему «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология»

### Актуальность темы исследования

В современном акушерстве по-прежнему отмечается стабильно высокий риск возникновения послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений несмотря на различные профилактические меры. Разработка методов профилактики и патогенетической коррекции инфекционных осложнений послеродового периода у родильниц и раннего неонатального периода у новорождённых детей, а также раннее выявление факторов риска возникновения осложнений у данных когорт рассматривается в качестве одного из актуальных и приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии.

Роль микробиоты в патогенезе воспалительного процесса общепризнана. Дисбиотические процессы, происходящие в вагинальном биотопе беременной женщины, ассоциированы с высоким риском перинатальных осложнений, таких как преждевременные роды, хориоамнионит, внутриутробная инфекция и др. В последующем на фоне снижения иммунитета, гормональных изменений после родов происходит рост условно-патогенной микрофлоры, что способствует развитию инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц и их новорождённых детей.

Особенностью данного исследования является всесторонний подход к изучению дисбиотических процессов в составе микробиоты. Работа посвящена изучению нарушений, происходящих не только в вагинальном, но

и в кишечном биотопе беременной, а также демонстрирует взаимосвязь этих дисбиотических процессов интестинальной и вагинальной микробиоты, их роль в развитии осложнений послеродового периода у родильниц и раннего неонатального периода у новорождённых.

Диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны на тему: «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов» является актуальной в современном акушерстве.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На достаточном клиническом материале автором было показано, что нарушения микробиомного профиля кишечника и влагалища в конце третьего триместра беременности значительно повышают риск возникновения инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде у родильниц и раннем неонатальном периоде у новорождённых.

В ходе диссертационного исследования подробно изучена взаимосвязь нарушений кишечной и влагалищной микробиоты.

При помощи микробиологического (культурального) исследования влагалищной и кишечной микробиоты с применением MALDI-TOF-MS анализа в работе выявлен спектр микроорганизмов, ассоциированных с возникновением инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц и новорождённых. Определение микроорганизмов, характерных для микробиоты кишечника в вагинальном биотопе (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*), на фоне снижения титра или отсутствия *Lactobacillus spp.* является фактором риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин в послеродовом периоде. В работе установлено, что данные изменения напрямую коррелируют с нарушением кишечной микробиоты (снижение видового



разнообразия и отсутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*) у беременных женщин.

По итогам исследования разработаны прогностические модели, основанные на потенциальных предикторах возникновения инфекционных осложнений у родильниц и их новорождённых детей.

### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Материалы кандидатской диссертации доложены на международном форуме и конгрессах с международным участием. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 публикаций в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа Козловой А.А. основана на результатах анализа данных клинического материала, собранного с 2020 по 2023 год в отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва). В исследование было включено 160 беременных женщин и их 167 новорожденных, что является достаточным для получения достоверных данных.

Использованные в работе методы обследования современны и достаточны для получения результатов исследования, заявленных в задачах. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации,

доказывается объемом исследований и использованием значительного количества диагностических методов. Выводы логически вытекают из полученных данных.

Анализ результатов проведен с применением современных адекватных статистических методов обработки полученных результатов. Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с необходимыми требованиями и обеспечивает достоверность результатов и сформулированных выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, приведенным в диссертации.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения и заключения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 30 рисунками. Работа написана грамотным литературным языком. Исследование выполнено на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Первая глава, содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в ней освещены современные данные о микробиоте, инфекционно-воспалительных осложнениях.

Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин, представлен план и объем обследования, описаны общие и специальные методы исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинико-лабораторных и инструментальных методов.



В третьей главе подробно проведен анализ данных исследуемых групп пациентов. Проведена оценка клинико-анамнестических характеристик, гинекологических и соматических заболеваний, репродуктивного анамнеза. Детально представлены характеристика течения беременности, послеродового периода наиболее характерные осложнения в группах, особенности родоразрешения, а также течение неонатального периода. Достоинство главы – качественные иллюстрации, полностью соответствующие представленному тексту.

Большой интерес вызывает подробное изучение составов микробиоты влагалища и кишечника, оценка видового разнообразия в данных биотопах, корреляция между изменениями данных микробиомных профилей, а также описана взаимосвязь нарушений микробиоты матери и новорождённого.

В обсуждении тщательно проанализированы и сопоставлены с данными литературы основные результаты исследования. В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, принципиальных замечаний нет.

В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю вопросы:

1. Почему именно в III триместре предлагается определение флоры влагалища и кишечника? Может, правомочно обследование на более ранние сроки для предупреждения осложнений, ассоциированных с нарушением флоры?
2. Что предполагается для коррекции нарушений флоры?

### **Заключение**

Диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны на тему: «Влияние кишечной и влагалищной микробиоты беременной на развитие инфекционных осложнений послеродового и неонатального периодов», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Николаевой Анастасии Владимировны, члена-корреспондента РАН, доктора

медицинских наук Припутневич Татьяны Валерьевны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача акушерства и неонатологии – определение факторов риска, предотвращение и профилактика возникновения инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц в послеродовом периоде и у новорождённых в раннем неонатальном периоде на основе диагностики нарушений микробиоты влагалища и кишечника в конце третьего триместра беременности. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Козловой Анастасии Анатольевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изм. от 18.03.2023г. №415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Козлова Анастасия Анатольевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинский наук, профессор,  
главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела  
НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Подпись Дубровиной С.О., заверяю  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинский наук, профессор



Анастасия Олеговна Дубровина  
«16» 08 2023г.

Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, Тел. +7(863) 250-42-00, эл.почта: okt@rostgmu.ru