

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора РАН Зароченцевой Нины Викторовны на диссертационную работу Иванцев Наиры Саркисовны «Влияние вагинального дисбиоза на течение беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Несмотря на имеющиеся достижения современной медицины, ежегодно около 15 миллионов детей рождаются раньше срока, что обусловлено неумещающимся количеством преждевременных родов. Изучение причин, приводящих к преждевременным родам, показало, что одним из ведущих факторов является дисбиоз влагалища, который обусловлен сниженным ростом лактобактерий в вагинальной среде, способствующий осложнениям как со стороны матери, так и плода [F. Bretelle et al., 2015; D.H. Chang et al., 2020]. Изучение роли лактобактерий в сохранении вагинального гомеостаза, благополучного пролонгирования беременности, уменьшения травматизации мягких тканей в родах и повышении устойчивости новорожденных к внешним факторам, является весьма актуальным. Считают, что вагинальные лактобактерии способствуют нормализации местного иммунитета, но каким путем это достигается, до конца не известно. Данные о динамике изменения микробиоты влагалища во время беременности как при дисбиозе, так и при нормоценозе отсутствуют [H.E. Vuong et al., 2017; E. Pelzer et al., 2017; O.B. Будиловская и соавт., 2016]. Распространение лактобактерий обратно пропорционально гестационному сроку [H.Y. Oh et al., 2015; K.M. Antony et al., 2015], что обосновывает необходимость оказывать влияние на микробиоту влагалища беременных с ранних сроков гестации. Учитывая, что лактобактерии устойчивы к антибиотикам [M.B. Николенко и соавт., 2019], а также отсутствуют исследования, посвященные изучению влагалищного

биотопа на течение беременности, определение влияния лактобактерий на дисбиоз и нормоценоз влагалища является важным и актуальным.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, Иванцев Наиры Саркисовны, обусловлена адекватным дизайном исследования, современными методами, используемыми в работе, объемом исследования, что обеспечило статистически значимые положения, выводы и заключения.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет достаточного объема клинического материала, заключающегося в наблюдении, обследовании и лечении 261 беременной, из числа которых были сформированы две группы, состоящие из беременных с дисбиозом влагалища ( $n=147$ ) и нормоценозом ( $n=114$ ). Все они на протяжении беременности были четыре раза обследованы путем определения pH влагалищной жидкости, проведения цервикометрии, определения интерлейкинов с подсчетом цитокинового индекса и проведением масс-спектрометрии цервикального содержимого. Проведение обследования в группе беременных с дисбиозом сопровождалось использованием интравагинально препарата лактобактерий. Проведенная оценка клинико-лабораторных данных позволила разработать алгоритм ведения беременных с исходным дисбиозом, направленный на снижение осложнений как со стороны мамы, так и новорожденного. Степень достоверности полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного количества современных методов исследования. Математическая обработка материала проведена с использованием современных статистических методов и критериев доказательной медицины. Это позволило Иванцев Н.С. получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые проведено изучение состояния влагалищного биотопа у беременных женщин в течение всей беременности при исходном дисбиозе на фоне использования препарата лактобактерий и при исходном нормоценозе без использования лактобактерий. К новизне также относится проведенное на этом фоне в течение беременности изучение длины цервикального канала, местного иммунного статуса, состава вагинальной микрофлоры и кислотности изучаемой экологической ниши. Полученные результаты доказали положительную роль препарата лактобактерий в процессе поддержания здорового вагинального гомеостаза беременных женщин. Это проявилось статистически более низкой частотой аномалий родовой деятельности, преждевременного разрыва плодных оболочек среди беременных с исходным дисбиозом на фоне препарата лактобактерий в сравнении с беременными с исходным нормоценозом ( $p=0,000$ ). На фоне использования препарата лактобактерий отмечено в 15 раз более низкие показатели послеродовых инфекций в отличие от группы сравнения и в 1,3 раза более редкую неврологическую патологию у новорожденных.

### **Научно-практическая значимость работы**

Положения и практические рекомендации диссертационной работы расширяют познания акушеров-гинекологов о взаимодействии лактобактерий и микрофлоры вагинальной среды, динамике изменения микробного состава цервикального канала, кислотности влагалищного содержимого у беременных женщин в течение всей беременности. Эти знания позволят улучшить исходы

беременности и контролировать риски репродуктивных потерь, что положительно скажется на показателях работы акушерско-гинекологической службы. Состояние микробиоты влагалища во время беременности, целесообразно обозначить, как «вагинальное гестационное здоровье», а женские родовые пути рассматривать как активные экологические пространства, содержащие уникальную флору, состав которой зависит от количества и вида лактобактерий. Коррекция микробиоты влагалища в течение беременности в 6,6 раза снижает частоту угрожающего выкидыша и в 3 раза частоту преждевременных родов.

### **Связь диссертации с планом научных исследований**

Диссертационная работа Иванцев Наире Саркисовны была выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России по проблеме: «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» номер государственной регистрации НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 44 таблицами и 67 рисунками, 12 диаграммами. Библиография состоит из 309

научного литературного источника, в том числе 109 на русском и 200 на английском языках.

**Во введении** автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. Критический анализ источников научной литературы позволил логично обосновать цель и задачи исследования. Основная цель работы - улучшить исходы беременности и родов при вагинальном дисбиозе.

Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Во введении подробно описывается критерий степени достоверности полученных автором результатов, представлены сведения об апробации, внедрении результатов в практику и количестве публикаций по теме диссертации.

**В первой главе** отображены современные научные данные о влиянии микробиоты влагалища на течение беременности, обзор литературы соответствует теме диссертации. При чтении обзора можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Иванцев Н.С. демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать правильное направление. Обзор, состоящий из фрагментов, представлен понятием о микробиоме и микробиоте влагалища, их влиянием на течение беременности, изменения влагалищного отделяемого, изучения его pH, местного иммунитета, состава флоры и вида лактобактерий, влияния последних на течение беременности. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором автор сформулировал нераскрытые стороны проблемы.

**Вторая глава** раскрывает методологию исследования и посвящена описанию используемых методов. Весь алгоритм диагностики и терапии представлен в дизайне исследования. Ключевым звеном в освоении и проверке состоятельности полученных данных является разработка и внедрение программы ведения беременных с осложненным анамнезом.

**Третья и четвертая главы** базируются на обсуждении собственных полученных результатов. В третьей главе анализируются

антропометрические, анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные данные беременных женщин обеих групп, раскрываются особенности течения беременности, внутриутробного состояния плода, родов и неврологического статуса новорожденных с применением препарата лактобактерий в течение всей беременности и без его использования. В главе подробно описана картина изменения в течение всей беременности уровня рН влагалищной жидкости в обеих группах, длины цервикального канала. Представлены данные по изменению состава микрофлоры и штаммов лактобактерий на фоне терапии препаратами лактобактерий и без их применения, а также изменения цитокинового индекса, являющегося маркером местного иммунитета. В четвертой главе описывается программа ведения беременных с отягощенным анамнезом. Безусловно важным для практического здравоохранения является эта разработанная и внедренная программа ведения пациенток с повышенным уровнем рН влагалищной жидкости и дисбиозом, которая основана на сборе анамнеза и использовании интравагинально препарата лактобактерий, что способствует росту *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* к родам, отвечающие за устойчивость микробиоты влагалища и приводят к снижению частоты осложнений в родах и послеродовом периоде.

**В пятой главе** проводится резюмирование всех полученных в исследовании результатов и определение их места в современной научной концепции. Глава написана лаконично, демонстрирует преимущества использования препарата лактобактерий при исходном дисбиозе влагалища.

Объем исследований достаточен. Проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов. Высокая степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В исследовании использованы современные методы диагностики, правильно соотносящиеся поставленным целям и задачам.

Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

**Выводы и практические рекомендации** лаконичны, актуальны, основаны на достаточном фактическом клиническом материале, полностью отражают суть работы и ее содержание.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 7 печатных работах, в том числе 4 – в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, 1- в журнале базы научной периодики «Scopus».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Принципиальные замечания, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, отсутствуют.

### **Заключение**

Диссертационная работа Иванцев Наиры Саркисовны на тему «Влияние вагинального дисбиоза на течение беременности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Карахалис Людмилы Юрьевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация полностью соответствует всем требованиям п. 3-8 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Иванцов Наира Саркисовна заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

Заместитель директора по научной работе  
Московского областного научно-исследовательского  
института акушерства и гинекологии,  
доктор медицинских наук,  
профессор РАН

Зароченцева Нина Викторовна

«19» августа 2022 г

Подпись д.м.н., профессора РАН Н.В. Зароченцевой заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МО «Московский областной  
Научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»,  
доктор медицинских наук



И.Г. Никольская

101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а,

Web: <https://moniiag.ru/>

E-mail: [guzmoniiag@mail.com](mailto:guzmoniiag@mail.com)

телефон +7 (495) 625-63-17

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
 ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
 ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
 «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
 ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»  
 (ГБУЗ МО МОНИИАГ)  
 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А  
 тел.: (495) 624-50-12

при ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства  
 здравоохранения Российской Федерации  
 (Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

**В диссертационный совет 21.2.016.03**

**СВЕДЕНИЯ**

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Иванцев Наиры Саркисовны, соискателя ученой степени на тему: «Влияние вагинального дисбиоза на течение беременности» по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Зароченцева Нина Викторовна	Доктор медицинских наук. Медицинские науки, 3.1.4– Акушерство и гинекология. Профессор РАН.	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»	Заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».	1. Ушакова, С.В. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / С.В. Ушакова, Н.В. Зароченцева, Н.С. Меньшикова, Л.В. Кещьян // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. -Т XVII, № 2. -С.13-19. 2. Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке-Левенштейна / Н.В. Зароченцева, А.А. Ефанов, И.И. Бочарова,

				<p>А.Г. Мухин, Л.В. Кешьян, В.А. Водоватова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. XVII, № 4. - С. 62-67.</p> <p>3 Особенности течение беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломовирусной инфекции / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, И.И. Бочарова, В.А. Водоватова, Л.В. Кешьян // Акушерство и гинекология. - 2020. -№ 1. - С. 146-154.</p> <p>4. Зароченцева, Н.В. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире / Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая // РМЖ. Мать и дитя. - 2016. - Т. XXIV, № 15. - С. 976-981.</p> <p>5.Роль папилломовирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) / В.И.</p>
--	--	--	--	--

				<p>Краснопольский, Н.В. Зароченцева, А.В. Микаелян, Л.В. Кещьян, И.Н. Лазарева //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. XVI, № 2. - С. 30-36.</p> <p>6. Opportunities of interferon therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia / N.V. Zarochentseva, J.M. Belaiya, L.K. Dzhidzhikhiya, V.V. Malinovskaya // Electronic Journal of General Medicine. - 2021. - Т. XVIII, № 5. - С. em314.</p>
--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку персональных данных.

доктор медицинских наук, профессор РАН

« 19 » 08 20 22 г.

  
Н.В. Зароченцева

Подпись д.м.н., профессора РАН, Зароченцевой Н.В. заверяю  
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ»  
д.м.н.



  
И.Г.Никольская

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Адрес организации: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д 22а.

Тел. +7 (495) 625-63-17 Сайт: <https://moniiag.ru/kontakty>, E-mail: [mz\\_moniiag@mosreg.ru](mailto:mz_moniiag@mosreg.ru)