

УТВЕРЖДАЮ

директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта»,
член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор
Коган И.Ю.



2025 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бембеевой Байр Очировны «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – Микробиология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной диссертации

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое вирусное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, причем опасность представляет, как сама инфекция, так и ее отдаленные последствия. Основными клетками-мишенями для вируса SARS-CoV-2 являются клетки альвеолярного эпителия, однако многочисленные исследования также указывают на желудочно-кишечный тракт как на одну из важных мишеней COVID-19. Установлена зависимость между состоянием кишечника и легких – COVID-19 способен воздействовать на микробиом кишечника человека, приводя к увеличению в его бактериальном составе доли условно-патогенных микроорганизмов и снижению нормальных представителей микробиоты кишечника – бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот. Снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот (масляной, уксусной и пропионовой кислот) – метаболитов облигатно-анаэробных бактерий, которое сохраняется даже после выздоровления, ассоциировано с тяжелым течением COVID-19, что важно в патогенезе развития инфекции. Таким образом, двунаправленное перекрестное взаимодействие, известное как ось «кишечник – легкие» открывает возможности для поиска патогенетических мишеней терапии и новых подходов к лечению коронавирусной инфекции.

Бактерии-продуценты короткоцепочечных жирных кислот рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки пробиотиков «следующего поколения», поскольку их метаболиты могут восстанавливать иммунный барьер кишечника путем коррекции состава микробиоты кишечника. Однако они являются трудно культивируемыми бактериями, крайне чувствительными к кислороду, требующими для роста строгого анаэробноза и особых питательных сред, а также оптимальных условий для их длительного хранения. На настоящий момент на российском рынке отсутствуют зарегистрированные питательные среды для культивирования таких микроорганизмов, как и отсутствуют штаммы бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, крайне чувствительных к кислороду в Государственных коллекциях микроорганизмов Российской Федерации.

В группе риска инфицирования, тяжелого течения заболевания и развития осложнений при заражении вирусом SARS-CoV-2 находятся беременные женщины и новорожденные. На данный момент мало изучена микробиота кишечника беременных женщин, перенесших COVID-19 и новорожденных, рожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. Это обуславливает необходимость проведения исследований, которые бы позволили охарактеризовать состав микробиоты кишечника беременных при различной степени тяжести течения COVID-19 и микробиоты кишечника новорожденных, оценить возможность коррекции состава микробиоты пробиотиками. Все вышперечисленное подтверждает актуальность настоящего исследования, определяет его цель и задачи.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В проведенном исследовании получены новые данные об особенностях микробиоты кишечника беременных, которые перенесли COVID-19 во II-III триместрах беременности, и особенностях микробиоты кишечника новорожденных, родившихся у женщин, перенесших COVID-19 во II-III триместрах.

Впервые в Российской Федерации разработана новая высокоэффективная питательная среда для выделения облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что расширяет возможности исследования микробиоты кишечника методом культуромики и обеспечивает получение чистых культур микроорганизмов для конструирования пробиотиков «следующего поколения».

Получены и сохранены чистые культуры 19 видов труднокультивируемых облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий - продуцентов

короткоцепочечных жирных кислот, которые составили исследовательскую коллекцию микроорганизмов – кандидатов в пробиотические штаммы с целью дальнейшей разработки препаратов «следующего поколения» для коррекции состава микробиоты кишечника пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе с COVID-19. Разработаны оптимальные условия лиофилизации и криоконсервации облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, путем модификации состава защитных сред, обеспечивающих повышение их жизнеспособности и значительное увеличение сроков хранения.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена адекватно построенным дизайном исследования и достаточным количеством клинического материала. Достоверность данных обеспечена репрезентативной выборкой пациентов, участвовавших в исследовании (117 пар «мать-ребенок»). В работе использованы современные, доступные и информативные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Обработка данных и интерпретация результатов, полученных в ходе исследования, произведена с использованием современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, в полной мере соответствуют цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из задач и результатов, полученных на каждом этапе исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки Результаты проведённого исследования и сформулированные на их основе научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 1.5.11 Микробиология (медицинские науки) согласно направлению исследований – продукция биологически активных веществ микроорганизмами, ферменты микроорганизмов, а также симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В диссертационной работе Бембеевой Байр Очировны получены уникальные данные о качественном и количественном составе микробиоты кишечника беременных женщин, которые перенесли COVID-19 во II-III триместрах, и их новорожденных детей, в том числе об облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду, бактериях–продуцентах короткоцепочечных жирных кислот.

Разработана питательная среда для выделения облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду, бактерий, которая позволила расширить диагностические возможности микробиологических лабораторий.

Исследовательская коллекция уникальных бактерий (чистые культуры 19 видов бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот) позволила пополнить внутрिलाбораторную базу данных масс-спектрометров облигатно-анаэробных труднокультивируемых бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, что улучшает диагностические возможности микробиологических лабораторий и позволяет с высокой точностью проводить видовую идентификацию методом MALDI-TOF MS.

Разработанные методические рекомендации «Алгоритм исследования микробиоты кишечника беременных женщин и их новорожденных детей» позволяют проводить диагностику микробиоты кишечника пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе с COVID-19 различной степени тяжести.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 188 страницах печатного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 30 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав, посвященных описанию результатов собственных исследований, обсуждению полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Библиографический список включает 202 источника литературы, 7 отечественных и 195 зарубежных. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ.

Во введении автором обоснована высокая актуальность избранной темы, представлена степень разработанности данной темы, сформулированы цель и задачи, изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Первая глава состоит из 6 подглав и традиционно включает обзор литературы на тему пандемии новой коронавирусной инфекции и особенностей ее течения во время беременности. Рассмотрен вопрос влияния новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника человека. Подробно представлен анализ мировой литературы о влиянии новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника человека за счет изменения метаболизма бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот как маркера степени тяжести COVID-19, а также возможности коррекции нарушения состава микробиоты кишечника при COVID-19 пробиотическими препаратами, содержащими

метаболиты бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот. Представленный обзор свидетельствует, что автор в полном объеме владеет изучаемой научной темой и демонстрирует способность к анализу и обобщению материала.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» состоит из 5 подглав и проиллюстрирована 5 таблицами и 3 рисунками. Подробно представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения из исследования, методы исследования. Главу завершает описание методов статистического анализа, произведённого на профессиональном статистическом программном обеспечении.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» приводятся результаты диссертационного исследования. Глава проиллюстрирована 23 рисунками и 19 таблицами. В главе подробно отражена клиническая характеристика беременных женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, и новорожденных; описаны результаты качественного и количественного исследования микробиоты кишечника беременных женщин, перенесших COVID-19 во время беременности (в том числе с учетом тяжести течения заболевания), в сравнении со здоровыми беременными женщинами без COVID-19 в анамнезе во время беременности и новорожденных, а также сравнительная оценка состава микробиоты кишечника беременных женщин, перенесших COVID-19 в III триместре, и новорожденных (пара мать-ребенок). Приводятся результаты изучения состава микробиоты кишечника новорожденных, рожденных естественным путем и путем операции кесарева сечения.

Выявлено статистически значимое снижение видового и таксономического разнообразия микрофлоры кишечника в группах женщин, перенесших COVID-19 во II или в III триместрах беременности, по сравнению с группой здоровых беременных женщин, что было связано со снижением частоты встречаемости облигатно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов. Изменения в составе микрофлоры кишечника у новорождённых были аналогичны изменениям у матерей – наименьшее таксономическое разнообразие наблюдалось у детей, родившихся у женщин, перенесших COVID-19 в III триместре беременности, хотя новорожденные во всех группах были клинически здоровы и не имели симптомов заболеваний органов пищеварительной системы. При родоразрешении путем операции кесарева сечения у новорожденных наблюдалось еще более выраженное, чем при естественном родоразрешении, статистически значимое снижение видового и таксономического разнообразия микробиоты кишечника в сравнении с детьми от здоровых женщин.

Глава 4 посвящена описанию совершенствования методики культивирования труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий, крайне чувствительных к кислороду, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что достигнуто путем стандартизации преаналитического этапа исследования и модификации питательной

среды для культивирования. Представлен сравнительный анализ эффективности использования лиофилизации и криоконсервации с применением нескольких вариантов защитных сред для сохранения труднокультивируемых облигатно-анаэробных бактерий, потенциальных кандидатов в пробиотические лекарственные средства. Показано, что для сохранения труднокультивируемых, крайне чувствительных к кислороду бактерий, оптимальным является лиофильное высушивание. Глава проиллюстрирована 2 рисунками и 6 таблицами.

В главе 5 «Обсуждение результатов исследования» автор подробно обсуждает значимость полученных результатов и сопоставляет их с результатами других исследований.

В заключении представлены выводы и практические рекомендации, соответствующие теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, принципиальных замечаний к содержанию автореферата и диссертационной работы нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На основании полученных результатов разработаны методические рекомендации «Алгоритм исследования микробиоты кишечника беременных женщин и их новорожденных детей». Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лаборатории медицинской микробиологии института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Считаем целесообразным внедрение результатов работы в практическую деятельность других медицинских организаций и учреждений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бембеевой Байр Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научной задачи – исследование влияния новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника женщин, перенесших инфекцию во время беременности (II-III триместры), а также на микробиоту кишечника их новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, полученным результатам и их практической значимости диссертация Бембеевой Байр

Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бембеева Байр Очировна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. – Микробиология (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Бембеевой Байр Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей» заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» от «22» декабря 2025 г. (протокол №12).

Старший научный сотрудник
группы экспериментальной микробиологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
Минобрнауки России,
кандидат медицинских наук

Хуснутдинова Татьяна Алексеевна

Директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
Минобрнауки России,
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Коган Игорь Юрьевич

Подпись кандидата медицинских наук, Хуснутдиновой Татьяны Алексеевны, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана Игоря Юрьевича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
Минобрнауки России,
кандидат медицинских наук



Коптеева Екатерина Вадимовна

«22» декабря 2025 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Адрес организации: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Телефон: +7 (812) 679-55-51
Адрес электронной почты: iagmail@ott.ru

В диссертационный совет 21.2.016.06

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Бембеевой Байр Очировны на тему: «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.11. Микробиология (медицинские науки).

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Коган Игорь Юрьевич член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), профессор, Директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность, место работы	Коган Игорь Юрьевич член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), профессор Директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Хуснутдинова Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки), старший научный сотрудник группы экспериментальной медицины отдела медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России Коган Игорь Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), профессор Директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» Минобрнауки России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5	1. Ранние репродуктивные потери : руководство для врачей / О. Н. Беспалова, И. Ю. Коган, Е. И. Абашова [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-7905-6. – DOI 10.33029/9704-7905-6-

лет (не более 15 публикаций)	<p>RRP-2024-1-464.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Men Recovered from COVID-19 / A. D. Shcherbitskaya, E. M. Komarova, Y. P. Milyutina [et al.] // <i>International Journal of Molecular Sciences</i>. – 2022. – Vol. 23, No. 17. – P. 10060. – DOI 10.3390/ijms231710060. 3. Analysis of the Spectrum of ACE2 Variation Suggests a Possible Influence of Rare and Common Variants on Susceptibility to COVID-19 and Severity of Outcome / A. E. Shikov, R. S. Kalinin, A. M. Mirzorustamova [et al.] // <i>Frontiers in Genetics</i>. – 2020. – Vol. 11, No. MAY. – P. 551220. – DOI 10.3389/fgene.2020.551220. 4. Антагонистическая и антибактериальная активность <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 и <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14, входящих в состав перорального пробиотика / О. В. Будиловская, Е. В. Спасибова, К. В. Шалепо [и др.] // <i>Журнал акушерства и женских болезней</i>. – 2024. – Т. 73, № 3. – С. 27-39. – DOI 10.17816/JOWD630698. 5. Молекулярно-генетические детерминанты вирулентности <i>Streptococcus agalactiae</i>, выделенных у беременных и новорождённых Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2010-2023 годах / К. В. Шалепо, Т. А. Хуснутдинова, О. В. Будиловская [и др.] // <i>Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии</i>. – 2024. – Т. 101, № 2. – С. 217-226. – DOI 10.36233/0372-9311-501. 6. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара / Ю. С. Александрович, Д. О. Иванов, Е. Ю. Павловская [и др.] // <i>Вестник анестезиологии и реаниматологии</i>. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 56-63. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. 7. Риски микробной колонизации новорожденных, родившихся у матерей с хориоамнионитом / Е. А. Шеварева, А. М. Савичева, Л. А. Федорова [и др.] // <i>Педиатр</i>. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 29-40. – DOI 10.17816/PED13429-40. 8. Вакцинация во время беременности: настоящее и будущее / Е. В. Шипицына, Н. Ю. Ширшова, И. Ю. Коган // <i>Акушерство и гинекология</i>. – 2021. – № 11. – С. 9-16. – DOI 10.18565/aig.2021.11.9-16. 9. Новая коронавирусная инфекция и беременность / К. А. Оганян, К. В. Шалепо, А. М. Савичева [и др.] // <i>Журнал акушерства и женских болезней</i>. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 71-80. – DOI 10.17816/JOWD69671-80.
------------------------------	---

Адрес ведущей организации

Индекс	199034
Объект	ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
Город	Санкт-Петербург
Улица	Менделеевская линия
Дом	3
Телефон	+7 (812) 328-23-61
e-mail	iagmail@ott.ru
Web-сайт	https://ott.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Бембеева Байр Очировна, научный руководитель соискателя ученой степени, не являются ее сотрудниками и не имеют научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

22.12.2022



И.Ю. Коган