

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ворошилиной Екатерины Сергеевны на диссертационную работу Бембеевой Байр Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей», представленную в диссертационный совет 21.2.016.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

Актуальность исследования

Актуальность диссертационной работы Б.О. Бембеевой обусловлена высокой медико-социальной значимостью новой коронавирусной инфекции, способной оказывать системное воздействие на организм, в том числе через изменения кишечной микробиоты. Беременные женщины представляют собой особую группу риска по развитию осложнённых форм COVID-19, что связано с физиологической перестройкой иммунной системы в период гестации.

В последние годы показана важная роль оси «кишечник — лёгкие» в формировании иммунного ответа при респираторных инфекциях, включая COVID-19, что определяет интерес к изучению микробиоты кишечника как одного из факторов, влияющих на тяжесть заболевания. Существенное значение при этом придаётся бактериям — продуцентам короткоцепочечных жирных кислот, рассматриваемым как перспективная основа для создания пробиотиков нового поколения.

Недостаточная изученность влияния перенесённой коронавирусной инфекции во II–III триместрах беременности на микробиоту кишечника женщин и их новорождённых определяет научную и практическую значимость настоящего исследования. Использование современных комплексных методов анализа микробиоты позволило получить новые данные, а разработка

специализированной питательной среды и подходов к длительному хранению облигатно-анаэробных микроорганизмов расширяет возможности прикладной медицинской микробиологии и обосновывает актуальность выполненной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Проведённое диссертационное исследование отличается выраженной научной новизной и расширяет современные представления о влиянии новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника в критически значимый период гестации и раннего неонатального развития. В работе впервые на основе сочетанного применения методов культуромики и молекулярно-генетического анализа, включая секвенирование фрагмента гена 16S рРНК трудноидентифицируемых микроорганизмов, получена системная характеристика изменений кишечной микробиоты у женщин, перенёвших COVID-19 во II–III триместрах беременности, а также у их новорождённых детей.

Впервые продемонстрировано, что перенесённая матерью коронавирусная инфекция на поздних сроках гестации ассоциирована с нарушением процессов становления кишечной микробиоты у новорождённых, проявляющимся снижением таксономического разнообразия и изменением структуры микробных сообществ, при этом наибольшая выраженность данных изменений отмечается при оперативном родоразрешении. Полученные данные дополняют существующие представления о материнско-неонатальной передаче микробиоты и роли перинатальных факторов в формировании микробиоценоза кишечника.

Существенным элементом научной новизны является разработка оригинальной высокоэффективной питательной среды, обеспечивающей выделение и культивирование облигатно-анаэробных, крайне чувствительных к кислороду бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, включая *Faecalibacterium prausnitzii*. Это значительно расширяет

методологические возможности культуромного подхода при изучении кишечной микробиоты. Кроме того, впервые обоснованы и внедрены оптимизированные условия лиофилизации и криоконсервации для 19 видов выделенных чистых культур, что обеспечивает повышение их жизнеспособности и пролонгированное хранение, создавая научную и технологическую основу для дальнейшей разработки пробиотических препаратов «следующего поколения».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе Б.О. Бембеевой, обеспечены продуманным дизайном исследования, корректным формированием групп наблюдения и использованием комплекса современных методов исследования микробиоты кишечника. Применение взаимодополняющих культуральных и молекулярно-биологических подходов в сочетании с адекватной статистической обработкой данных позволило получить надежные и воспроизводимые результаты.

В работе использованы метод культуромики с последующей видовой идентификацией микроорганизмов методом MALDI-TOF MS, секвенирование участка гена 16S рРНК для неидентифицированных штаммов, а также ПЦР в реальном времени для количественной оценки состава микробиоты кишечника. Такой комплексный подход обеспечил объективность оценки выявленных изменений микробиоты у беременных женщин, перенесших COVID-19, и их новорожденных детей.

Положения, выносимые на защиту, логично отражают основные этапы исследования и подтверждаются представленными экспериментальными и аналитическими данными. Выводы последовательно вытекают из полученных результатов, согласуются с современными научными представлениями и не противоречат данным литературы. Практические рекомендации, связанные с

применением разработанной питательной среды и расширением возможностей культуromики, основаны на собственных экспериментальных исследованиях автора и подтверждены успешным получением жизнеспособных чистых культур микроорганизмов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа посвящена комплексному исследованию кишечной микробиоты беременных женщин, перенесших новую коронавирусную инфекцию во II–III триместрах беременности, а также их новорождённых детей, что позволило получить новые данные о влиянии COVID-19 на формирование микробиоценоза в системе «мать — ребёнок». Полученные результаты расширяют теоретические представления о роли микробиоты кишечника в условиях инфекционного процесса во время беременности и в раннем неонатальном периоде.

Важное теоретическое значение имеет разработка оригинальной питательной среды для культивирования облигатно-анаэробных бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, что обеспечило выделение 19 видов чистых культур микроорганизмов, ранее труднодоступных для исследования. Это существенно расширяет возможности применения метода культуromики в медицинской микробиологии.

Практическая значимость работы заключается в использовании выделенных штаммов для пополнения баз данных масс-спектров, повышающих точность видовой идентификации микроорганизмов методом MALDI-TOF MS. Разработанные условия лиофилизации и криоконсервации обеспечивают сохранение жизнеспособности облигатно-анаэробных бактерий при длительном хранении и создают основу для их дальнейшего использования при разработке микробиологических препаратов и методов коррекции нарушений микробиоты при инфекционно-воспалительных заболеваниях, включая COVID-19.

Содержание диссертации, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Бембеевой Б.О. имеет логически выверенную структуру и выполнена в соответствии с общепринятыми требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Работа включает введение, аналитический обзор научной литературы, главу, посвящённую материалам и методам исследования, изложение собственных результатов, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений и список использованных источников. Библиографический список насчитывает 202 наименования, в том числе 7 отечественных и 195 зарубежных публикаций. Основной текст изложен на 188 страницах, содержит 28 рисунков и 30 таблиц, что способствует наглядности и полноте представления полученных данных.

Во введении автор последовательно обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологическую основу и применённые методы, указывает положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, сведения об их апробации и личном вкладе соискателя. Цель исследования сформулирована чётко и направлена на изучение влияния новой коронавирусной инфекции, перенесённой во II–III триместрах беременности, на микробиоту кишечника женщин и их новорождённых в раннем неонатальном периоде, а также на обоснование подходов к коррекции выявленных нарушений.

Первая глава представляет собой развернутый обзор современных отечественных и зарубежных источников, посвящённых роли кишечной микробиоты в патогенезе COVID-19, механизмам взаимодействия по оси «кишечник — лёгкие» и возможным путям влияния микробиоты на тяжесть течения инфекции. Анализ литературы отличается достаточной глубиной, критичностью и отражает текущее состояние изучаемой проблемы.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования, а также дизайн работы. Последовательно представлены этапы формирования

групп наблюдения на основе клинико-анамнестических данных, порядок и условия сбора биологического материала у беременных женщин и новорождённых, методы исследования микробиоты кишечника с использованием культуромики и молекулярно-биологических подходов, а также методы статистической обработки результатов. Отдельный этап посвящён экспериментальным исследованиям по разработке питательной среды для культивирования облигатно-анаэробных бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, и подбору условий их длительного хранения.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований по всем этапам работы. Приведена подробная клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин, представлены данные о составе микробиоты кишечника беременных, перенёсших COVID-19 различной степени тяжести, и их новорождённых. Показано статистически значимое снижение частоты выявления и численности ряда облигатно-анаэробных бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, а также отдельных факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов по мере утяжеления течения инфекции. Установлено влияние перенесённой матерью инфекции на формирование кишечной микробиоты новорождённых, выражающееся в уменьшении видового разнообразия, особенно при оперативном родоразрешении, и снижении доли отдельных представителей облигатно-анаэробной микрофлоры.

Четвёртая глава посвящена экспериментальной части работы, в которой представлены результаты разработки оригинальной питательной среды для культивирования облигатно-анаэробных бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, а также обоснованы и описаны методы их лиофилизации и криоконсервации, обеспечивающие сохранение жизнеспособности микроорганизмов.

В пятой главе проведено обсуждение полученных данных с сопоставлением собственных результатов с данными литературы, что

позволяет обосновать сделанные выводы и подчеркнуть вклад автора в развитие изучаемого направления.

Выводы диссертационной работы являются логическим итогом проведённых исследований, полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждают научную и практическую значимость полученных результатов.

Практические рекомендации направлены на расширение диагностических возможностей метода культуромикрии и внедрение разработанной питательной среды для культивирования облигатно-анаэробных бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими нормативными требованиями. Статистическая обработка данных выполнена корректно, результаты представлены в виде таблиц, графиков и диаграмм.

Список литературы оформлен по ГОСТ. Цифровые данные обработаны статистически и представлены в виде таблиц, диаграмм, графиков.

Диссертантом совместно с научным руководителем опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК), из которых 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат соответствует требованиям ВАК.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе научные результаты, сформулированные выводы и практические положения целесообразно использовать в образовательном процессе при подготовке ординаторов и врачей, а также в рамках программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки по дисциплине «Медицинская микробиология». Представленные данные могут быть включены в учебные и методические материалы, посвящённые современным подходам к изучению

кишечной микробиоты, её роли в патогенезе инфекционных заболеваний и возможностям микробиологической коррекции выявленных нарушений.

Замечания по диссертационной работе

Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне с применением современных методик и адекватных методов анализа данных. Полученные результаты убедительно подтверждают оригинальность проведённого исследования и расширяют возможности микробиологической диагностики. В дальнейшем целесообразно продолжить изучение возможности коррекции нарушений состава микробиоты кишечника с использованием пробиотических препаратов «следующего поколения».

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В порядке дискуссии прошу ответить на следующий вопрос:

Разработанная вами питательная среда позволяет культивировать облигатно-анаэробные микроорганизмы, продуценты короткоцепочечных жирных кислот. Какие из выделенных и изученных вами видов могут стать кандидатами для разработки пробиотических препаратов, нацеленных на улучшение перинатальных исходов у женщин с COVID-19 и другими вирусными инфекциями?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бембеевой Байр Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11 Микробиология (медицинские науки), выполнена под руководством член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Т.В. Припутневич. Работа является завершённым научным исследованием, в котором решена основная научная задача — изучено влияние перенесённой во II–III триместрах беременности новой коронавирусной инфекции на состав микробиоты кишечника женщин и их новорождённых в раннем неонатальном периоде.

Диссертация обладает научной новизной, полученные данные расширяют представления о формировании кишечной микробиоты у беременных и новорожденных в условиях COVID-19, а также обосновывают подходы к разработке пробиотических средств «следующего поколения» для коррекции выявленных нарушений. Работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость, включает полный комплекс исследований.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, полученным результатам и их практической значимости диссертационная работа Бембеевой Байр Очировны на тему «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных женщин и их новорожденных детей» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Бембеева Байр Очировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки).

Официальный оппонент,
профессор кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Е.С. Ворошилина

Подпись д.м.н., профессора Е.С. Ворошилиной заверяю:
Начальник управления кадровой политики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
«24» декабря 2025 г.



М.А.Тарапунец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации адрес: 620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел. +7 (343) 214-86-52, e-mail: usma@usma.ru, web-сайт: https://usma.ru.

В диссертационный совет 21.2.016.06

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

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Бембеевой Байр Очировны соискателя ученой степени
кандидатской диссертации на тему: «Влияние новой коронавирусной инфекции на микробиоту кишечника беременных
женщин и их новорожденных детей» по специальности 1.5.11 Микробиология (медицинские науки).

<p>Фамилия, Имя, Отчество (полностью)</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).</p>	<p>Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)</p>	<p>Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)</p>
<p>Ворошилина Екатерина Сергеевна</p>	<p>доктор медицинских наук по специальности 1.5.11 - Микробиология (медицинские науки), профессор</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>	<p>Профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии</p>	<p>1. Роль микробиоты кишечника в патогенезе детского ожирения: структурно-видовые изменения и их клиническое значение. Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Солодушкин С.И., Ворошилина Е.С. Вопросы практической педиатрии. 2025. Т. 20. № 3. С. 21- 33. 2. Ферментативная активность и ультразвуковое исследование печени на фоне дисбиоза кишечника Степанова М.Э., Лебедева А.Э., Каминская Д.А., Ворошилина Е.С. Тенденции развития науки и образования. 2024. № 110-11. С. 174-179. 3. Возможности мультимедийной</p>

			<p>реальном времени и рутинного культурального исследования для оценки микробиоты толстого кишечника у детей. Аминаева П.Г., Ворошилина Е.С., Корнилов Д.О., Симарзина В.М., Трапицын М.А., Петров В.М., Зорников Д.Л. Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т. 69. № 11. С. 325-335.</p> <p>4. Фундаментальные основы современных подходов оценки микробиоты кишечника детей. Ворошилина Е.С., Москвина М.В., Кириллов М.Ю., Огнева Л.В., Донников А.Е., Итани Т.М., Аминаева П.Г., Зорников Д.Л. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11. № 3 (41). С. 47-59.</p> <p>5. Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения цнс и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Сиденкова А.П., Макотных В.С., Ворошилина Е.С., Мельник А.А., Боровкова Т.А., Прошенко Д.А. Психиатрия. 2022. Т. 20. № 3. С. 98-111.</p>
--	--	--	--

Согласен на обработку персональных данных:

Ворошилина Е.С.
(Ф.И.О. подпись официального оппонента)

Подпись д.м.н., профессора Ворошилиной Е.С.
Заверяю

Начальник отдела по работе с персоналом Управления кадровой политики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Н.А. Кокшарова
(подпись)



2025г.

Кокшарова Н.А.