

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Борониной Любови Григорьевны на диссертационную работу Малыгиной Ольги Геннадьевны на тему: «Особенности формирования микробиоты недоношенных детей при длительном выхаживании в стационаре», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения микробиоты новорожденных детей первого года жизни несомненна, так как микробиота выполняет и регулирует множество функций по поддержанию гомеостаза, что существенно влияет на развитие организма ребенка в будущем. В настоящее время достигнуты большие успехи в изучении микробиома, описан состав и разнообразие микробиома пяти локализаций. Наибольшее внимание уделяется изучению микроэкологии толстой кишки у взрослого населения. В детской популяции исследования чаще направлены на доношенных новорожденных, но с открытием перинатальных центров в Российской Федерации приоритетным направлением стало выхаживание недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и возникла необходимость исследования микробиоты у этих детей.

Микроэкосистемы активно формируются после рождения в процессе роста и развития ребенка под влиянием множества факторов. Глубоко недоношенный ребенок в силу незрелости органов и систем вынужден длительное время находиться на этапе выхаживания и лечения в стационаре под прессингом факторов окружающей среды, что впоследствии влияет на переход микробиологических нарушений в хронические и затяжные формы гнойно-септических заболеваний. Несомненный интерес представляет получение данных о динамическом становлении микробиоты недоношенных детей не

только толстой кишки, но и респираторного тракта и мочевыделительной системы.

В связи с изложенным диссертационная работа Малыгиной О.Г., посвященная изучению формирования микробиоты толстой кишки, верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при динамическом наблюдении в течении первого года жизни, является актуальной и своевременной.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Установлено, что у недоношенных детей имеются выраженные изменения микробиоты основных биотопов, особенно в группе детей с экстремально низкой массой тела. Показано, что на фоне дефицита облигатного пула происходит контаминация условно-патогенными микроорганизмами, преимущественно представителями порядка *Enterobacterales*. Данные изменения сохраняются на протяжении первого года жизни.

Автором проведены корреляционный и факторный анализы, в результате которых установлены значимые факторы (длительная госпитализация в стационаре, массивная антибактериальная терапия), влияющие на становление микроэкологии организма недоношенного ребенка.

Продемонстрированы межмикробные взаимосвязи между основными изучаемыми биотопами, что необходимо для коррекции микробиологических нарушений.

Диссертантом модернизирован бактериологический метод изучения микробиоты путем посева фекалий без разведения и после десятикратного разведения для обнаружения бифидо-, лактобактерий, условно-патогенных энтеробактерий, гемолитических форм микроорганизмов.

С целью раннего и своевременного выявления микробиологических нарушений автором были разработаны алгоритмы обследования недоношенных детей, которые легли в основу методических рекомендаций

«Микробиологический мониторинг микробиоты недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела».

Поставленные автором цель и задачи научного исследования успешно выполнены. На основе полученных результатов сформулированы положения и выводы, практические рекомендации логически вытекают из проделанной работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость представленной работы заключается в расширении представлений о характере микробиоты толстой кишки, дыхательных путей недоношенных детей с массой тела менее 1500 г на протяжении первого года жизни.

Определены значимые факторы, влияющие на становление микробной экологии организма ребенка, что необходимо учитывать в работе неонатальных стационаров: разграничение потоков детей из реанимационного отделения, создание локальных формуляров антибактериальной терапии, составленных в соответствии с результатами микробиологического мониторинга.

Практическая значимость состоит в усовершенствовании бактериологического метода исследования фекалий, что способствует раннему выявлению условно-патогенных микроорганизмов кишечника и возможному дальнейшему распространению в смежные биотопы.

Результаты, полученные автором, легли в основу методических рекомендаций «Микробиологический мониторинг микробиоты недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела», которые внедрены в работу перинатального центра города Архангельска (утверждены ЦКМС ФГБОУ ВО СГМУ (г.Архангельск) Минздрава России, протокол №2 от 25.10.2018г, акт внедрения от 06.11.2018г). Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс для студентов педиатрического факультета, факультета медико-профилактического дела и медицинской биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 01.03.2017г).

Достоверность и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется: объемом проведенных исследований; методами статистической обработки данных с использованием программного обеспечения. Результаты диссертационной работы были представлены и доложены на 12 российских и международных конференциях. По материалам работы автором опубликовано 14 научных работ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, 2 тезисов в рецензируемых изданиях, 3 – в других изданиях, 5 – в материалах конференций.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа Малыгиной О.Г. изложена на 170 страницах печатного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 47 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы, включающего 163 российских и 51 иностранных источника.

Во введении диссертации представлены актуальность, степень разработанности исследования, четко сформулирована цель и задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, личное участие автора, степень достоверности и апробация результатов исследования. Автором подробно описана методология и методы исследования, применявшиеся в работе.

В обзоре литературы достаточно полно отражены сведения о роли и функциях облигатной микробиоты основных биотопов организма человека, освещено формирование микроэкологии у новорожденных детей с описанием факторов, влияющих на процесс становления микробиоты. В конце обзора литературы автор приводит краткое резюме, что облегчает восприятие

материала. Проведенный анализ литературных данных в дальнейшем используется при обсуждении полученных результатов.

Результаты собственных исследований подробно представлены в четырех главах. Во второй главе достаточно полно описан характер микробиоты толстой кишки, верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Прослежена динамика становления микроэкологии с момента поступления детей на этап выхаживания, выписки из стационара, возраста 6 и 12 месяцев. В результате полученных данных автор отмечает, что у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела (менее 1000г) к возрасту одного года не происходит формирования микробиоты основных биотопов, что настораживает в плане развития в дальнейшем гнойно-септических инфекций.

В главе 3 автором представлены результаты проведенного корреляционного и факторного анализа микробиоценозов с определением значимых факторов, влияющих на становление микробиоты недоношенных детей. Особый интерес представляют результаты, показывающие влияние реанимационных мероприятий и продолжительности госпитализации детей в стационаре, что необходимо учитывать в работе неонатальных стационаров с эпидемиологических позиций. Диссертантом наглядно с использованием рисунков представлены взаимоотношения между микроорганизмами толстой кишки и смежных биотопов.

Глава 4 посвящена изучению влияния антибиотикотерапии на микробиоту основных биотопов. Установлено, что массивная антибактериальная терапия приводит к колонизации полирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов и микробиота представлена в первую очередь неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P.aeruginosa*) и КОС.

На основании полученных данных диссертантом были разработаны алгоритмы динамического микробиологического обследования и наблюдения за недоношенными детьми на протяжении первого года жизни, которые отражены в главе 5. Данные алгоритмы позволяют своевременно выявлять

микробиологические нарушения для создания персонализированного подхода к выявлению и предупреждению развития гнойно-септических процессов с учетом антибиотикорезистентности.

В «Заключении» автор представляет краткое описание наиболее значимых результатов в обсуждении и сравнении с отечественными и зарубежными данными. Выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных в диссертации результатов.

Соответствие специальности

Работа Малыгиной О.Г. представляет собой полноценное научное исследование и соответствует специальности 03.02.03 – микробиология. Области исследований соответствуют пункту 2 (Выделение, культивирование, идентификация микроорганизмов), пункту 7 (Экология микробных сообществ, сапрофитных, патогенных, условно-патогенных микроорганизмов в окружающей среде. Абиотические и биотические факторы). Принципиальных замечаний к диссертации нет. Автореферат диссертационной работы Малыгиной О.Г. отражает содержание, основные результаты и выводы диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Малыгиной Ольги Геннадьевны на тему «Особенности формирования микробиоты недоношенных детей при длительном выхаживании в стационаре», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Бажуковой Татьяны Александровны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – формирования микробиоты у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и определения основных факторов, влияющих на процесс становления микроэкологии основных биотопов, имеющей существенное значение для микробиологии, а практические

