

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук
Сороцкой Валентины Николаевны на диссертационную работу
Гульневой Марины Юрьевны на тему «Особенности микробиоценоза
организма при ревматических заболеваниях», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность темы. Актуальность представленного исследования не вызывает сомнения по нескольким причинам.

Ревматические болезни были и остаются одной из важнейших проблем медицины. По современным представлениям, в основе патогенеза ревматических заболеваний лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды (инфекции, нарушение микробиоты кишечника и др.). Основные механизмы участия микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний остаются нераскрытыми. Имеются немногочисленные, противоречивые сведения о характере микрофлоры организма больных, вместе с тем изучение микробиоты является новым развивающимся направлением для понимания структуры и эволюции ревматических заболеваний (РЗ).

Исследование взаимодействия микрофлоры и организма больных может помочь определить патогенетическое значение микробиоты в развитии ревматических заболеваний. Микробиом человека играет важную роль как в поддержании гомеостаза, так и в развитии патологических реакций. Изучение данных вопросов привлекает все большее внимание ревматологов. Исследование количественного и качественного состава микробиома при различных формах данной патологии поможет предложить

пути для прогнозирования течения и повышения эффективности терапии ревматических заболеваний.

Особо следует отметить актуальность изучения при РЗ оппортунистических микроорганизмов, которые обладают определенной вирулентностью и способны играть ведущую роль при многих патологических состояниях. Изучение условно-патогенных микроорганизмов у больных ревматическими заболеваниями может также иметь значение в разработке одного из направлений российской ревматологии - снижения риска инфекционных осложнений.

Совершенствование методов терапии РЗ остается актуальным вопросом современной медицины. В настоящее время накоплен небольшой опыт применения методов коррекции микрофлоры у ревматических больных, на основании клинических исследований получены позитивные результаты. Проводимые в этом направлении исследования необходимы для определения долгосрочных последствий, в том числе в ассоциации с аутоиммунными заболеваниями. Препараты для восстановления микробного сообщества, воздействующие на состав микробиоты и иммунные реакции хозяина, изучаются как новые терапевтические подходы для лечения различных воспалительных заболеваний.

Практическое значение может иметь изучение характера изменения микробиоценоза кишечника у больных при применении про- и пребиотиков в плане возможного их использования в комплексном лечении ревматических заболеваний.

Изучение микробиоза кишечника и микробного разнообразия организма больных может определить участие микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний, оценить их влияние на проявления и прогрессирование заболевания, эффекты действия лекарственных препаратов.

Научная новизна. В представленной диссертационной работе впервые в Российской Федерации проведено комплексное клинико-лабораторное изучение микробиоценоза организма больных остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), позволившее получить достоверные сведения о распространенности и особенностях дисбиотических нарушений.

Установлено, что дисбиоз кишечника является общим клинико-лабораторным синдромом ревматических заболеваний (РЗ). Выявление условно-патогенных энтеробактерий (УПЭБ) (рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) в открытых биотопах имеет максимальную информативность в характеристике микробиоценоза больных.

Выделены наиболее значимые факторы, связанные с формированием микробиологических нарушений, включающие воспалительную активность РЗ, пожилой возраст, перенесенные коморбидные инфекции (КИ) в анамнезе, терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при РА и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ОА.

Впервые определены биологические свойства оппортунистических микроорганизмов, выделенных у больных на основании исследования их адгезивных, персистентных характеристик и чувствительности к антибиотикам.

В диссертационной работе Гульневой М.Ю. представлены результаты применения пре- и пробиотиков в комплексной терапии ОА, РА и СКВ, которые продемонстрировали нормализующее влияние на микробный статус и клинические проявления дисбиоза, что позволило обосновать их использование в качестве новых терапевтических стратегий в ревматологии.

Практическая значимость. Выполненная работа имеет практическое значение и вносит весомый вклад в разработку и решение проблемы в области изучения микробиома человека при разных РЗ.

Полученные данные об особенностях микробиоценоза организма больных РЗ и свойствах условно-патогенных бактерий создают теоретическую основу для дальнейших исследований новых терапевтических подходов в ревматологии.

В практику здравоохранения по итогам проведенной работы рекомендовано внедрение методов оценки микробного статуса пациентов. Предложено определение носительства УПЭБ на слизистой оболочке носа в качестве информативного показателя наличия дисбиотических нарушений у пациентов. Сведения о преимущественной антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, создают основу для рационального применения антибиотиков у ревматических больных.

Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования методов коррекции микробного статуса у пациентов с факторами риска развития дисбиоза. Использование комбинации пре- и пробиотика при микробиологических нарушениях III степени позволяет оптимизировать лечение РЗ.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в практику работы ревматологов и терапевтов, осуществляющих терапии ревматических больных.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна.

Диссертантом использованы современные информативные клинические и лабораторные методы исследования, адекватные цели и задачам. При анализе собственных результатов использованы современные статистические методы обработки материала, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Выполненная диссертационная работа позволяет расширить существующее представление об особенностях микробиоценоза, наиболее значимых

факторах, имеющих значение в формировании микробиологических нарушений организма больных ревматическими заболеваниями.

Полученные данные позволили автору охарактеризовать возможное взаимодействие микрофлоры и макроорганизма и потенциальную роль микробиоты в патогенезе РЗ. Продемонстрированы механизмы вовлечения микроорганизмов в патогенетический процесс, которые определяются изменением характера микробиоценоза организма, колонизационных и биологических свойств представителей нормальной и транзиторной микрофлоры.

Результаты диссертации, положения и выводы научно обоснованы и соответствуют области исследования специальности «Ревматология», в пунктах использования диагностических приемов для уточнения поражений отдельных органов и систем при ревматических заболеваниях, разработки оптимальных комплексных подходов нормализации нарушенных функций и отработки наиболее оптимальных направлений в терапии.

Материалы диссертации достаточно полно обсуждены в центральной печати, что нашло отражение в 59 печатных работах, в том числе в двух монографиях, одном учебном пособии, 19 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, трех работах в международных научных изданиях. Результаты исследования были представлены на международных и российских конгрессах и конференциях.

Личный вклад. Автором проанализирована научная литература по изучаемой проблеме, организовано выполнение исследования в соответствии с его целью и задачами. Осуществлен сбор и анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования, забор материала для микробиологического исследования. При личном участии автора выполнены микробиологические исследования, изучены биологические свойства микроорганизмов. Проведена качественная статистическая обработка

полученных результатов исследования. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными других исследований, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации.

Оценка содержания, структуры, объема и методов исследования.

Диссертационная работа Гульневой М.Ю. изложена на 262 страницах машинописного текста, написана по традиционному типу, включает введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов исследования и полученных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 363 источника.

Во введении обоснована актуальность и степень разработки темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации и внедрении основных положений диссертационной работы, личном вкладе автора.

Обзор литературы представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы социально-экономической значимости ревматических заболеваний, особенностей микробиоценоза больных ревматическими заболеваниями, роли оппортунистических микроорганизмов в их развитии, биологических свойств условно-патогенных бактерий, нормализации микробиоты при ревматических заболеваниях.

На основании проведенного анализа автором выделены и обоснованы наиболее актуальные направления изучения данной проблемы. Использованные источники литературы, соответствуют требованиям к современной профессиональной литературе, представлены ведущими учеными РФ и зарубежных медицинских университетов.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн и организация исследования. Дана характеристика обследованных больных,

критерии включения больных в исследование, подробное описание методов исследования (клинических, лабораторных микробиологических, статистических). Следует отметить, что в работе использован комплекс современных методов исследования, тщательно спланированных для получения необходимых результатов.

В третьей главе приведены результаты изучения микробиоценоза организма больных остеоартрозом. У 75,38% больных ОА обнаружены микробиологические изменения микрофлоры толстого кишечника с преобладанием II степени нарушений. Важное практическое значение имеет анализ факторов, способствующих формированию дисбиотических нарушений при ОА. В работе продемонстрировано наиболее значимое влияние на микробный статус, наличие перенесенных коморбидных инфекций и постоянного длительного приема НПВП.

В четвертой главе представлены результаты изучения микробиоценоза организма больных ревматоидным артритом. Высокая степень активности, умеренное нарушение жизнедеятельности, наличие системных проявлений, длительность заболевания свыше 10 лет, пожилой возраст пациентов и применение генно-инженерных биологических препаратов сопровождались более частым формированием дисбиоза.

В пятой главе проведен анализ микробиоценоза организма больных системной красной волчанкой. Более чем у 50% больных обнаружены микробиологические нарушения микрофлоры кишечника III степени. Установлена частая транслокация кишечных бактерий в нетипичные биотопы. Повышенная частота выявления условно-патогенных микроорганизмов у больных СКВ при применении преднизолона может рассматриваться как фактор риска развития инфекционных осложнений.

В шестой главе приводятся результаты изучения биологических свойств условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных. Оппортунистические микроорганизмы отличались выраженными адгезивными свойствами, проявляли антилизосимную и антилактоферриновую

активность, обладали существенно большей способностью к биопленкообразованию и избирательной чувствительностью к антибактериальным препаратам, что отражает высокий персистентный потенциал и в определенной мере объясняет высокое распространение дисбиотических нарушений при РЗ.

В седьмой главе представлены результаты изучения уровня IgG-антител к бактериальным антигенам у больных ревматическими заболеваниями. Высокий уровень IgG антител к нескольким видам условно-патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*) ассоциируется с расстройством системы распознавания при селективном ответе на антигены микроорганизмов и может отражать особенности микробиоценоза организма больных.

В восьмой главе проведена характеристика микробиоты при использовании пре- и пробиотиков в комплексной терапии РЗ. Использование пре- и пробиотиков свидетельствует о позитивном модулирующем эффекте на микробиоту: у больных ОА значительно увеличивается количество бифидобактерий, лактобактерий, типичных лактозопозитивных кишечных палочек, реже обнаруживаются и в меньшем титре УПЭБ; у больных РА повышается количество лактобактерий, и снижается титр УПЭБ; у больных СКВ реже выделяются УПЭБ. Полученные результаты позволили рекомендовать применение пре- и пробиотиков в целях коррекции микробиологических нарушений у ревматических больных при микробиологических нарушениях III степени.

В девятой главе проведен подробный анализ полученных в исследовании результатов. На основании определения отношения шансов показано ведущее значение наличия КИ в анамнезе у больных ОА, пожилого возраста у больных РА и большей активности заболевания у больных СКВ. Применение НПВП сопровождалось заселением открытых биотопов УПЭБ.

Применение ГИБП характеризовалось большей вероятностью колонизации организма золотистым стафилококком. Кластерный анализ позволил выявить максимально информативный показатель в характеристике микробиоценоза больных РЗ – это наличие УПЭБ.

В главе «Обсуждение результатов» автор детально анализирует полученные результаты, тщательно обобщая и сопоставляя с данными зарубежных и отечественных исследователей, проводя критический и доказательный анализ полученных закономерностей, делая логическое заключение.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из поставленной цели и задач исследования, полностью основаны на полученных результатах исследования.

Принципиальных замечаний и вопросов к диссертационной работе нет.

Заключение.

Диссертация Гульневой Марины Юрьевны на тему: «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Носкова Сергея Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена разработке и решению проблемы в области изучения микробиома человека и его роли при различных ревматических заболеваниях.

Содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии.

Основные научные положения и выводы аргументированы, обоснованы и достоверны.

По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гульневой Марины Юрьевны на тему:

«Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

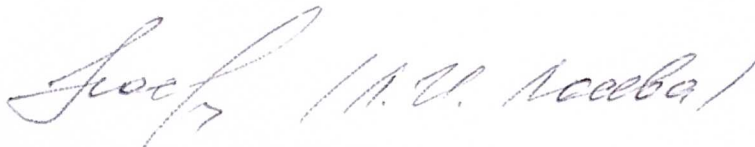
Профессор кафедры внутренних
болезней Медицинского института
ФГБОУ ВО «ТулГУ»,
доктор медицинских наук



В.Н. Сороцкая

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сороцкой В.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ТулГУ»



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тульский государственный университет»

300012 Тульская область, г. Тула, проспект Ленина, д. 92;

+7(4872) 35-34-44; факс +7(4872) 35-81-81;

+7910 9447535; www.tsu.tula.ru

e-mail: info@tsu.tula.ru

svnreum1@rambler.ru