

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.001.018.01**  
На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»  
**ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**  
**ДОКТОРА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 16 февраля 2018 г. № 2

О присуждении Гульневой Марине Юрьевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 17.10.2017 г., протокол № 24 диссертационным советом Д.001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Гульнева Марина Юрьевна, 1980 года рождения, в 2003 году с отличием окончила Ярославскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело». Диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук «Микробиоценоз кишечника у больных системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами» защитила в 2007 году по специальности ревматология в диссертационном совете, созданном на базе Ярославской государственной медицинской академии.

Работает ассистентом кафедры госпитальной терапии с профпатологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (150000, Ярославль, ул. Революционная д. 5).

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной терапии с профпатологией Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (150000, Ярославль, ул. Революционная д. 5).

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор Носков Сергей Михайлович, заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (150000 Ярославль, ул. Революционная, дом 5).

Официальные оппоненты:

Марусенко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»;

Сороцкая Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет»;

Миронов Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела микробиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора дали положительные отзывы.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, указала, что диссертация Гульневой Марины Юрьевны «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», является законченной научно-квалификационной работой. На основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Впервые в России получены достоверные сведения о распространенности и особенностях дисбиотических нарушений при ревматических заболеваниях, создающие теоретическую основу для дальнейших исследований новых терапевтических подходов в ревматологии. Установлено, что дисбиоз кишечника является общим клинико-лабораторным синдромом ревматических заболеваний. Выявление условно-патогенных энтеробактерий (рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) на слизистой оболочке носа имеет максимальную информативность в характеристике микробиоценоза больных ревматическими заболеваниями, что предлагается использовать у пациентов с высоким риском коморбидных инфекций и при решении вопроса о применении генно-инженерных биологических препаратов.

Впервые выделены наиболее значимые факторы, связанные с формированием микробиологических нарушений, включающие воспалительную активность РЗ, пожилой возраст, перенесенные коморбидные инфекции в анамнезе, терапию генно-инженерными биологическими препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами.

Впервые изучены биологические свойства оппортунистических микроорганизмов, выделенных у больных, на основании исследования их адгезивных, персистентных характеристик и чувствительности к антибиотикам. Сведения о преимущественной антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, создают основу для

рационального применения антибиотиков у ревматических больных. Установлен повышенный уровень IgG антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов, что подтверждает изменение микробиоценоза различных биотопов и колонизацию организма больных условно-патогенной микрофлорой.

Продемонстрированы результаты эффективного использования пре- и пробиотиков в комплексной терапии ревматических заболеваний. Нормализующее влияние на микробный статус и клинические проявления дисбиоза позволили обосновать их применение в целях повышения эффективности лечения ревматических заболеваний. Для коррекции микробиологических нарушений III степени у больных ревматическими заболеваниями и оптимизации терапии предложено применение 20-дневного курса комбинации про- и пребиотика.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гульневой Марины Юрьевны «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 года № 335, в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Соискатель имеет 59 печатных работ по теме диссертации, в том числе 19 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 3 публикации в международных научных изданиях, опубликованные монографии «Микрофлора открытых биотопов у больных ревматическими заболеваниями» и «Антибактериальные антитела при ревматических заболеваниях; Антитела к патогенным и сапрофитным бактериям», учебное пособие «Нормальная микрофлора организма и методы ее коррекции у ревматических больных».

Ссылки на опубликованные работы достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Микробный биоценоз кишечника у больных системной красной волчанкой на фоне применения преднизолона / **М. Ю. Гульнева**, Н. П. Шилкина // Клиническая медицина. — 2009. — № 6. — С. 42–45.

2. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте / **М. Ю. Гульнева**, С. М. Носков, Э. В. Малафеева, Е. Н. Шевьева // Клиническая геронтология. — 2011. — № 3–4. — С. 8–13.

3. Микробный биоценоз толстой кишки при ревматоидном артрите / **М. Ю. Гульнева**, С. М. Носков // Клиническая медицина. — 2011. — Т. 89. — № 4. — С. 45–48.

4. Качество жизни и микробиоценоз кишечника больных ревматоидным артритом / **М. Ю. Гульнева**, С. М. Носков, Т. С. Носкова, Э. В. Малафеева // Архивъ внутренней медицины. — 2014. — № 4. — С. 17–20.

5. Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях / **М. Ю. Гульнева**, С. М. Носков, Э. В. Малафеева // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 100–104.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва от:

Отгевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии института последипломного образования Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Королюка Александра Михайловича, доктора медицинских наук, профессора, советника директора «ФГУП СПб Научно-исследовательского

института вакцин и сывороток ФМБА России», заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «СПб государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Решетняк Татьяны Магомедалиевны, доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, на подготовку отзывов, на участие в заседании диссертационного совета по защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

при клинико-лабораторном обследовании 304 пациентов были выявлены особенности микробиоценоза организма у больных остеоартрозом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и установлено, что дисбиоз кишечника является общим клинико-лабораторным синдромом ревматических заболеваний.

— Дана подробная характеристика микробиоценоза открытых биотопов (толстого кишечника, слизистых оболочек верхних дыхательных и мочевыводящих путей) организма больных остеоартрозом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Установлено, что нарастание выраженности воспалительного процесса проявляется прогрессирующими дисбиотическими нарушениями с транслокацией условно-патогенных кишечных бактерий в нетипичные биотопы.

— По результатам проведенного исследования выделены наиболее значимые факторы, связанные с формированием микробиологических нарушений,

включающие воспалительную активность заболевания, пожилой возраст, перенесенные коморбидные инфекции в анамнезе, терапия генно-инженерными биологическими препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами.

— Получены собственные данные, характеризующие биологические свойства 412 штаммов оппортунистических микроорганизмов, выделенных у пациентов. Установлен высокий уровень их адгезивных свойств, выраженный персистентный потенциал, избирательная чувствительность к антибиотикам, что обеспечивает возможность участия условно-патогенных бактерий в поддержании хронического системного воспаления.

— Установлен повышенный уровень IgG антител к антигенам *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* и *K. pneumoniae* у больных СКВ, *Streptococcus spp.*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* у больных РА, *P. vulgaris* и *Salmonella* (O-12) у больных остеоартрозом, что характеризует выраженный иммунный ответ и подтверждает наличие дисбиотических нарушений у пациентов.

— По результатам проведенного исследования разработаны и внедрены в клиническую практику методы оценки микробного статуса больных ревматическими заболеваниями. Предложено определение носительства условно-патогенных энтеробактерий на слизистой оболочке носа в качестве информативного показателя наличия дисбиотических нарушений у пациентов с высоким риском коморбидных инфекций и при решении вопроса о применении генно-инженерных биологических препаратов.

— Продемонстрировано эффективное использование комбинации пре- и пробиотиков в комплексном лечении ревматических заболеваний в качестве средства коррекции микробиологических нарушений III степени, оказывающего позитивное нормализующее действие на микробиоту с элиминацией условно-патогенных микроорганизмов.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

— Внести вклад в разработку и решение проблемы в области изучения микробиома человека при разных ревматических заболеваниях. Полученные данные об особенностях микробиоценоза организма больных и свойствах

условно-патогенных бактерий создают обширную теоретическую основу для дальнейших исследований новых терапевтических подходов в ревматологии. Изучение микробиома человека расширяет границы понимания патогенеза ревматических заболеваний и открывает перспективы развития биотерапии.

— Предложить определение носительства условно-патогенных энтеробактерий (родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) на слизистой оболочке носа в качестве информативного показателя, характеризующего микробиологический статус пациентов.

— Продемонстрировать наличие общего клинико-лабораторного синдрома - дисбиоз кишечника у пациентов с ревматическими заболеваниями. При этом нарушения микробиоценоза с транслокацией условно-патогенных энтеробактерий в нетипичные биотопы коррелировали с выраженностью и системностью хронического воспалительного процесса.

— Охарактеризовать биологические свойства оппортунистических микроорганизмов, колонизирующих организм больных на основании исследования их адгезивных, персистентных характеристик и чувствительности к антибиотикам. Высокий персистентный потенциал условно-патогенных бактерий предполагает возможность их участия в поддержании хронического системного воспаления.

— Установить повышенный уровень IgG антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов у больных ревматическими заболеваниями, подтверждающий наличие дисбиотических нарушений.

— Обосновать использование пре- и пробиотиков в комплексной терапии остеоартроза, ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Нормализующее влияние на микробный статус и клинические проявления дисбиоза позволяет обосновать применение данных препаратов у ревматических больных в качестве новых терапевтических возможностей.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

— Впервые в России получены достоверные данные об особенностях микробиоценоза организма при разных ревматических заболеваниях. Представлена исчерпывающая клинико-лабораторная характеристика



дисбиотических нарушений у больных с остеоартрозом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Проанализировано значение различных факторов, в том числе применяемой противовоспалительной терапии, в формировании нарушений микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях.

— В практику здравоохранения рекомендовано внедрение методов оценки микробного статуса пациентов с ревматическими заболеваниями. Предложено определение носительства условно-патогенных энтеробактерий (родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) на слизистой оболочке носа в качестве информативного показателя наличия дисбиотических нарушений у пациентов с высоким риском коморбидных инфекций и при решении вопроса о применении генно-инженерных биологических препаратов.

— Сведения о преимущественной антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, создают основу для рационального применения антибиотиков у ревматических больных. В качестве препаратов выбора при развитии инфекций у пациентов на фоне активной иммуносупрессивной терапии предложено использовать цефалоспорины III–IV поколений, ингибиторозащищенные цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны и аминогликозиды.

— Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования методов коррекции микробного статуса у пациентов с факторами риска развития дисбиоза. Определены наиболее значимые факторы, связанные с формированием микробиологических нарушений, включающие воспалительную активность заболевания у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, пожилой возраст и терапия генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом, перенесенные коморбидные инфекции и постоянное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных остеоартрозом. Использование курса комбинации пре- и пробиотиков при микробиологических нарушениях III степени позволяет оптимизировать лечение ревматических больных.

— Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в практическую работу отделений ревматологии, терапии, оказывающих медицинскую помощь больным ревматическими заболеваниями, а также при обучении студентов на кафедрах внутренних болезней, семейной медицины, ревматологии медицинских высших учебных заведений и на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования. Достаточное количество включенных пациентов, подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных и микробиологических методов исследования, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов. Результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ с полноценным математическим анализом и корректным применением статистических критериев. Научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными. Используются корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа Гульневой М.Ю. выполнена по плану научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115080510099. Получено одобрение локальных Комитетов по этике в отношении возможности проведения исследования в рамках докторской диссертации (протокол №16 от 21 февраля 2013 г., протокол №01 от 29 января 2015 г.). Первичная экспертиза диссертации состоялась в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 14 октября 2016 года на заседании межкафедральной конференции.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, получении и анализе исходных данных. В соответствии с поставленной целью автор изучила и проанализировала научную литературу, посвященную характеристике микрофлоры больных ревматическими заболеваниями. Диссертантом на основе обзора данных литературы определены существующее состояние проблемы, цель и задачи научной работы, разработан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что получило отражение в разработанном протоколе исследования, сформированной и использованной электронной базе данных больных ревматическими заболеваниями.

Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр и наблюдение пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования, забор материала для микробиологического исследования. При личном участии автора выполнены микробиологические исследования, изучены биологические свойства микроорганизмов. Полученные результаты автором систематизированы и внесены в электронную базу данных, самостоятельно выполнена статистическая обработка материала. Результаты диссертационного исследования проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными литературы, на основании чего написан текст диссертации, сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Автор самостоятельно проводила подготовку научных статей для публикации в журналах медицинского профиля и докладов на научные мероприятия по ревматологии.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить отправной точкой для динамической оценки

микробного статуса больных ревматическими заболеваниями и обоснования применения средств коррекции микрофлоры в качестве новых терапевтических стратегий в ревматологии.

На заседании 16.02.2018 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Гульневой Марине Юрьевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (по специальности 14.01.22 – ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней нет.

Председателя диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, академик РАН



Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

16.02.2018