

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Феденко Елены Сергеевны на диссертационную работу Тюрина Юрия Александровича «Изменения локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините: роль иммунных и неиммунных факторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. – Аллергология и иммунология, 1.5.11. – Микробиология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ю. А. Тюрина посвящена актуальной проблеме современной медицины, с которой сталкиваются в своей клинической практике врачи многих специальностей. Атопический дерматит — одно из наиболее распространённых заболеваний в структуре аллергических заболеваний, встречающееся во всех странах у лиц обоего пола и в разных возрастных группах, с неуклонным ростом заболеваемости, нередко приводящим к снижению качества жизни, низкой эффективностью традиционных методов лечения и ограниченным доступом к современной эффективной таргетной терапии. Атопический дерматит часто ассоциируется с респираторной аллергией — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Риск развития респираторной аллергии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, по разным данным, составляет от 30 до 80%; 60% пациентов с атопическим дерматитом имеют латентную склонность к развитию бронхиальной астмы, а 30–40% пациентов заболевают бронхиальной астмой.

Необходимо отметить, что течение атопического дерматита часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность, свойственная пациентам с атопическим дерматитом, отражает нарушение противоинфекционной защиты,

2

обусловленное нарушением синтеза антимикробных пептидов элементами эпидермального барьера. В связи с этим, изучение роли структуры микробиоты в патогенезе распространенных форм аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит и аллергический ринит, является крайне важным и перспективным направлением исследований на стыке научных специальностей «Аллергология и иммунология» и «Микробиология».

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом получены и тщательно проанализированы результаты, материал систематизирован, обработан с применением современных методов биоинформационного и статистического анализа. Проведен анализ изучаемой проблемы по данным иностранной и отечественной литературы. Выводы диссертации и практические рекомендации согласуются с результатами изучения репрезентативных групп пациентов разного возраста с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой, а также детей и взрослых из групп сравнения и контроля. Совокупность полученных данных позволяет считать сформулированные научные положения обоснованными. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из полученных результатов и отражают научную и практическую значимость работы.

Научная новизна и степень достоверности результатов исследования

Работа проведена на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методик лабораторного обследования. Результаты проведенного исследования имеют приоритетный характер и полностью соответствуют критерию научной новизны.

Особого внимания заслуживают следующие данные, полученные автором: впервые показано увеличение продукции протеиназ и энтеротоксинов у штаммов

золотистого стафилококка (*S. aureus*), выделяемого с локальных биотопов кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных atopическим дерматитом и аллергическим ринитом по сравнению со здоровыми бактерионосителями золотистого стафилококка, а также установлено наличие генов эксфолиативных токсинов у штаммов *S. aureus*, выделяемого с локальных биотопов кожи при atopическом дерматите и их отсутствие при аллергическом рините.

Впервые доказана роль мутаций (SNP) rs5743708, rs4986790 в генах TLR2-, TLR4- рецепторов мононуклеаров периферической крови, их преобладание при atopическом дерматите и взаимосвязь с колонизацией кожи *S. aureus*. Диссертантом с соавторами по теме исследования получены 6 патентов на изобретения Российской Федерации в области клинической лабораторной диагностики, иммунологии и биохимии, а также создана база данных клинико-лабораторных характеристик пациентов с atopическим дерматитом - бактерионосителей *S. aureus*.

Бесспорная новизна представленного исследования заключается в научном обосновании новой концепции о роли *S. aureus* в патогенезе аллергических заболеваний, что позволило раскрыть ранее неизученные вопросы возрастных особенностей микробиоты кожи и слизистых верхних дыхательных путей у больных с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом и значимости микробного фактора при этих заболеваниях. Установлена связь между клинически значимыми мутациями генов, контролирующими формирование эпидермального барьера кожи и слизистых оболочек, и бактерионосительством *S. aureus* у пациентов с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. Выявлены генетические особенности штаммов *S. aureus*, колонизирующих кожу и слизистые верхних дыхательных путей у пациентов с аллергическими заболеваниями, отличающие их от штаммов, колонизирующих эти биотопы у здоровых бактерионосителей. Получены новые данные, которые позволили констатировать, что изменение защитных свойств эпидермального и эпителиального барьеров организма обусловлено как генетическими факторами

4

макроорганизма, способствующими экспансии *S. aureus* на пораженной коже и слизистых дыхательных путей при аллергическом заболевании, так и фенотипическими проявлениями протеолитических свойств «назальных» и «кожных» стафилококков.

Степень достоверности полученных результатов и их обоснованность подтверждены достаточным количеством участников, вовлеченных в различные этапы исследования (840 больных аллергическими заболеваниями, 465 человек из которых страдали атопическим дерматитом, у 375 человек была респираторная аллергическая патология, включающая аллергический ринит и сочетание аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы), а также использованием современных и адекватных методов лабораторно-инструментального исследования и статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований.

Значение полученных автором результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы Ю.А. Тюрина расширяют знания о важной роли *S. aureus* в патогенезе аллергических заболеваний, раскрывают механизмы участия микробного фактора в их развитии и прогрессировании, а также открывают перспективные направления, нацеленные на совершенствование подходов к коррекции изменений микробиоты кожи и слизистых при ведении пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом.

Автором показано, что существенное значение как в развитии обострений и тяжести аллергических заболеваний, так и в эффективности терапии имеет не только характер взаимодействия иммунной системы организма с микробиотой и отдельными ее представителями, но и мутации (полиморфизмы) в генах Toll-подобных рецепторов и в гене ингибитора протеиназ, участвующих в формировании эпидермального барьера кожи, которые могут усугублять течение заболевания на фоне изменения свойств микробиоты.

Важное научно-практическое значение проведенного исследования заключается в научном обосновании, разработке и предложении для внедрения в клиническую практику алгоритма выявления дисбиотических нарушений локальных биотопов кожи у больных с атопическим дерматитом и локального дисбиоза слизистых верхних дыхательных путей у больных с аллергическим ринитом с включением культуральных, биохимических, масс-спектрометрических количественных методов исследования микрофлоры локальных участков. Для больных с тяжелым, резистентным к терапии атопическим дерматитом и аллергическим ринитом с выраженными показателями бактериальной обсеменённости *S. aureus* предложено к практическому применению проведение скрининга на наличие генетических мутаций (полиморфизмов) в генах TLR2, TLR4 и SPINK5 с целью коррекции антимикробной терапии.

Полнота освещения основных результатов диссертации

Полученные в процессе выполненного исследования результаты достаточно полно отражены в 41 публикации, в том числе в 9 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в 9 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, в 8 – иных публикациях по результатам исследования, из них 5 обзорных статей, 6 патентов на изобретение и 1 база данных. Материалы диссертации были широко представлены на международных и российских конференциях и конгрессах (8 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, из них 5 зарубежных конференций).

Внедрение полученных результатов и рекомендации по их использованию

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в клиническую практику специализированной поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Полученные результаты и сделанные выводы внедрены в образовательный процесс кафедры аллергологии и иммунологии КГМА– филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Рекомендации по современным методам идентификации стафилококков, тестирования протеолитических свойств у патогенных штаммов, входящих в состав кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также молекулярно-генетические методы (ПЦР) детекции генов протеиназ *spl*- и *ssp*-оперона в геноме штаммов *S. aureus*, выделяемых больных с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, учтены при разработке региональных методических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Татарстан и внедренных в работу системы здравоохранения республики.

По результатам работы подготовлены для системы здравоохранения Республики Татарстан два информационно-методических письма – «Особенности микробиоты кожи человека при аллергической патологии» и «Особенности микробного консорциума слизистых оболочек верхних дыхательных путей человека при аллергической патологии» для использования в профессиональной деятельности врачей аллергологов, педиатров, дерматовенерологов и отоларингологов.

Применённые автором методические подходы, связанные с получением рекомбинантного бактериального фермента как рекомбинантного аллергена, могут быть использованы в качестве прототипа для разработки других рекомбинантных аллергенов, которые можно использовать в лабораторных тестах *in vitro* для выявления сенсibilизации у пациентов с респираторной аллергией и атопическим дерматитом.

Личный вклад автора

Автором лично проведена работа по анализу литературных источников, разработке концепции и дизайна исследования, клиническому обследованию, внесению информации в базу данных, анализу результатов инструментальных и лабораторных методов обследования, оценке полученных данных, статистическому анализу, формулированию выводов и практических рекомендаций. Таким образом, настоящая работа является самостоятельным научным трудом Тюрина Ю. А.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 284 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 6 глав собственных исследований, заключения, списка литературы и 7 приложений, иллюстрирована 41 рисунком, 44 таблицами. Библиографический список содержит 383 источника, в том числе 111 публикаций отечественных и 272 – зарубежных авторов.

Введение в полной мере отражает актуальность работы и обоснование для проведения исследования. Цель сформулирована четко и определяет 7 задач, необходимых для ее достижения.

В обзоре литературы представлен анализ современного состояния проблемы, о распространенности в популяции атопического дерматита и аллергического ринита у человека и патогенеза этих заболеваний, а также состояния локальной микробиоты кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей при этих аллергических заболеваниях. Показана роль *S. aureus* как триггерного микробного фактора при атопическом дерматите, вызывающего развитие инфицирования и связанных с ним осложнений. Особое внимание автором уделяется анализу данных, касающихся роли белков – факторов вирулентности *S. aureus* в патогенезе атопического заболевания и воздействия на

барьеры кожи и эпителия. Отдельно представлены данные, касающиеся группы сериновых протеиназ *S. aureus* как потенциальных факторов аллергенности и их роли в сенсibilизации пациентов с атопическим дерматитом и респираторной аллергией.

В главе «Материалы и методы исследования» изложены применявшиеся в работе методы исследования (современные методы аллергологической диагностики и специальные методы – молекулярно-генетические, иммунологические, микробиологические, биохимические, статистические и биоинформационные способы анализа данных), выбор которых является адекватным поставленным задачам.

В шести главах собственных исследований представлен достаточный для достоверной оценки объём данных, касающихся результатов изучения количественных и качественных изменений локальной микробиоты кожи и слизистых верхних дыхательных путей, механизмов их формирования при атопических заболеваниях человека (аллергический ринит, атопический дерматит) и определена их роль в патогенезе и клиническом течении заболевания.

В заключении диссертации автор дает подробный анализ и обобщение полученных результатов, формулирует выявленные особенности и факторы изменения локальной микробиоты кожи и слизистых верхних дыхательных путей и механизмы их формирования при атопических заболеваниях человека. Представленное обсуждение содержит сравнение полученных результатов с данными других исследователей и возможные причины расхождений.

Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы полученными результатами.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и составлен в соответствии с существующими требованиями.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

3

Претензий к содержанию, стилю изложения и к оформлению диссертации нет. В тексте встречаются единичные опечатки, однако принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую высокую положительную оценку рецензируемой работы, нет.

Возникло несколько вопросов, которые не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

1. Могут ли быть связаны выявленные Вами генетические нарушения Toll подобных рецепторов с нарушениями продукции филаггрина?
2. Какой минимальный набор тестов для определения факторов патогенности *St. aureus* Вы могли бы рекомендовать для клинической практики?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тюрина Юрия Александровича на тему: «Изменения локальной микробиоты при atopическом дерматите и аллергическом рините: роль иммунных и неиммунных факторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям - 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология, является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема в области клинической аллергологии и иммунологии и микробиологии: показана роль *S. aureus* в патогенезе аллергических заболеваний – atopического дерматита и аллергического ринита, представлены механизмы участия микробного фактора в их развитии и прогрессировании, установлена связь между клинически значимыми мутациями генов, контролирующими формирование эпидермального барьера кожи и слизистых оболочек при этих заболеваниях, и бактерионосительством *S. aureus*, что позволит расширить возможности

70

коррекции антимикробной терапии. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области аллергологии, иммунологии, микробиологии, имеющее важное народнохозяйственное значение, что полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Тюрин Юрий Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям – 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(специальность 3.2.7. Аллергология и иммунология),
профессор, заведующая отделением аллергологии
и иммунопатологии кожи
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Государственный
научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического

агентства

Подпись *Феденко Е. С.*
ЗАВЕРЯЮ
Учёный секретарь ФГБУ
«ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России
А. С. Феденко
«19» января 2023 г.

Е. С. Феденко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
e-mail: info@ngcii.ru Тел.: +7 (499) 311-67-78

«19»_января_2023 г.