

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Пампуры Александра Николаевича 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 и 1.5.11. – Микробиология

Актуальность исследования

По данным ВОЗ, аллергические болезни занимают 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний и одно из ведущих мест в патологии детского возраста. Особого внимания в структуре аллергических болезней у детей и подростков заслуживают атопический дерматит и аллергический ринит, распространенность которого достигает 15,0-25,0% среди детского населения. Существенное влияние на течение аллергического заболевания оказывает локальная микробиота органов, в которых развиваются аллергические реакции. Определенные представители локальной микробиоты могут оказывать влияние на течение, патогенез аллергического заболевания, эффективность его терапии. Значимость бактерий рода *Staphylococcus* в развитии аллергических заболеваний у детей и подростков была подтверждена многочисленными исследованиями. При развитии аллергического заболевания часто происходит расширение спектра аллергенов, вызывающих сенсibilизацию, что диктует необходимость исследования возможной роли при этом процессе определенных продуктов локальной микробиоты. Изучение свойств локальной микробиоты, продуктов метаболизма ее отдельных представителей, раскрытие молекулярно-генетических основ снижения резистентности барьеров кожи и слизистых оболочек у больных аллергическим заболеванием представляется,

несомненно, актуальным. С учётом вышеизложенного, актуальность темы представленной диссертации не вызывает сомнений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Дизайн исследования и отбор групп участников исследования хорошо спланирован. Методологический подход к проведению исследований адекватный, в работе представлен современный и информативный выбор методик. Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленной цели и задачам, а практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной диссертационной работы. Положения, выносимые на защиту, аргументированы, подтверждены экспериментальными данными, соответствуют содержанию работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-практическая значимость проведённого исследования состоит в том, что автором были выявлены количественные и качественные изменения локальной микробиоты кожи при atopическом дерматите и слизистых оболочек верхних дыхательных путей при аллергическом рините, проявившиеся в увеличении встречаемости условно-патогенных видов – *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Enterobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis* и снижении комменсальных видов бактерий *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* Определённое научно-практическое значение имеют выявленные автором различия локальной микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей при аллергическом рините у детей в зависимости от проводимой терапии и связь между качественными и количественными дисбиотическими нарушениями и иммунологическими изменениями при респираторной аллергии (атопической бронхиальной астме и аллергическом рините).

Практическая ценность работы заключается в разработке способов детекции генов, кодирующих факторы патогенности бактерий *S. aureus*, определения IgA и IgG-протеиназной активности бактериальных ферментов, которые могут быть использованы в микробиологической практике, а также создании базы данных клинико-лабораторных характеристик пациентов с атопическим дерматитом бактерионосителей *S. aureus*. В процессе выполнения работы автором были предложены и запатентованы в соавторстве 6 изобретений Российской Федерации в области клинической лабораторной диагностики, биохимии, иммунологии, микробиологии.

Большая практическая значимость представленной диссертационной работы заключается в разработке и внедрении алгоритма клинико-иммунологического и микробиологического исследования больных аллергическими заболеваниями, применимого в том числе и в педиатрической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По тематике, методам исследования, основным положениям и выводам диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология (медицинские науки).

Научная новизна исследования, достоверность полученных результатов

Результаты диссертационной работы соответствуют критерию научной новизны, имеют приоритетный характер. Автором впервые показано различие локальной микробиоты слизистых ВДП при аллергическом рините в зависимости от проводимой терапии: базисной или патогенетической (аллерген-специфической иммунотерапии). В ходе исследования проведено определение мутаций (SNP) rs5743708, rs4986790 в генах TLR2-, TLR4-рецепторов моноклеточных клеток крови, их преобладание при атопическом дерматите и взаимосвязь с колонизацией кожи золотистым стафилококком

(*S. aureus*). Впервые показано увеличение продукции протеиназ и энтеротоксинов у штаммов *S. aureus*, выделяемых с локальных биотопов кожи и слизистых ВДП у больных с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом по сравнению со здоровыми бактерионосителями золотистого стафилококка, и наличие генов эксфолиативных токсинов у штаммов *S. aureus*, выделяемых с локальных биотопов кожи при atopическом дерматите, и их отсутствие у больных аллергическим ринитом. Полученные данные позволили констатировать, что изменение защитных свойств эпидермального и эпителиального барьеров при аллергическом заболевании обусловлено как генетическими факторами макроорганизма, способствующим экспансии *S. aureus* на пораженной коже и слизистых дыхательных путей, так и фенотипическими проявлениями протеолитических свойств, заселяющих кожу и слизистые ВДП стафилококков. Открыты общие закономерности изменения структуры микробиоты кожи и слизистых верхних дыхательных путей при развитии аллергического заболевания, согласующиеся с принципом конкурентного вытеснения одной микрофлоры другой.

Автором разработаны практические и методические подходы и рекомендации по выявлению сенсibilизации к аллергену (рекомбинантному ферменту rSplA-Strep-tag II) *S. aureus* в лабораторных тестах *in vitro* у больных с респираторной аллергией и atopическим дерматитом. Автором предложена и научно обоснована новая концепция роли *S. aureus* в патогенезе аллергических заболеваний, раскрывающая ранее неизученные вопросы значимости микробного фактора в развитии atopических заболеваний. На основании разработанной концепции автором предложен и внедрён алгоритм клинико-иммунологического и микробиологического обследования больных аллергическими заболеваниями и способы молекулярно-генетических исследований изолятов *S. aureus*.

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных выводов и положений подтверждаются большим объемом клинико-лабораторного

материала, использованием адекватных поставленным задачам информативных методов исследования, а также применением современных методов статистической обработки.

Внедрение полученных результатов и рекомендации по их использованию

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную практику специализированной поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и в образовательный процесс кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Поставленные задачи, цель исследования нашли полноценное отражение в выводах. По материалам диссертации автором опубликовано 41 печатная работа, в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 9 статей – в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 8 – иных публикаций по результатам исследования, из них 5 обзорных статей, 6 патентов и 1 база данных, 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

Оценка содержания и оформления диссертационной работы, ее завершенность

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 284 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» (глава 2), и основной части

работы, которая состоит из 6 глав описания результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В текст диссертации включены 41 рисунок, 44 таблицы, 7 приложений. Список литературы содержит 383 источников, в том числе 111 публикаций отечественных и 272 – зарубежных авторов.

Во «Введении» раскрывается обоснование актуальности и целесообразности проведения данного исследования. Цель сформулирована чётко и определяет последовательность задач, необходимых для её решения.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит современные данные о патогенезе атопического дерматита, значении генетических факторов в нарушении барьерной функции кожи и слизистой оболочки дыхательных путей у больных с атопическим дерматитом и аллергическом рините. Представлена характеристика аллергенов пыльцы, клещей домашней пыли и некоторых представителей микробиоты, с протеиназной активностью, значимых в патогенезе аллергического ринита и атопического дерматита. Обзор написан достаточно интересно, в хорошем литературном стиле.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает подробное описание используемых методов исследования (молекулярно-генетических, иммунологических, микробиологических, биохимических, статистических и биоинформационных) и сформированный согласно критериям включения и исключения клинический материал, включающий группы больных с атопическим дерматитом и больных с респираторной аллергией, а также группы контроля (условно-здоровые лица) и группа сравнения (бактерионосители *S. aureus* без атопической патологии и заболеваний кожи).

В шести главах (3 - 8) представлены результаты собственных исследований (изменения локальной микробиоты кожи у больных атопическим дерматитом и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом, патогенный потенциал *S. aureus* локальной микробиоты кожи и слизистых верхних дыхательных путей у

больных атопическим дерматитом и аллергическим ринитом; генетический профиль штаммов *S. aureus*, колонизирующих локальные биотопы кожи и слизистые оболочки верхних дыхательных путей у больных атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, результаты выявления ассоциаций между распространенностью SNP в генах TLR2- TLR4-рецепторов и SPINK5 у больных атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, с цитокиновым профилем и колонизацией локальных биотопов золотистым стафилококком; аллергенные свойства продуктов жизнедеятельности штаммов *S. aureus*, колонизирующих верхние дыхательные пути и кожу больных аллергическими заболеваниями, биоинформационный анализ первичной структуры аллергенов *S. aureus* и клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.

В «Заключение» обсуждены полученные результаты и сопоставление их с данными других исследований. Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведённого лично автором. Они вытекают из поставленных задач, отражают новизну, практическую значимость и, несомненно, имеют важное научно-практическое значение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации Ю.А. Тюрина нет.

Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией у меня возникло несколько вопросов к автору, которые не влияют на положительную оценку диссертационной работы:

1. С какой неаллергической патологией чаще всего у детей ассоциируется атопический дерматит? Были ли в Вашей выборке дети с коморбидной (неаллергической) патологией?

2. Какие количественные и качественные изменения локальной микробиоты ВДП вы можете отметить у детей и подростков, получавших АСИТ, по сравнению с группой детей и подростков, у которых АСИТ не применялась? Как эти изменения коррелировали с показателями риноцитограммы?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тюрина Юрия Александровича на тему: «Изменения локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините: роль иммунных и неиммунных факторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение важной научной проблемы аллергологии, иммунологии и микробиологии – по определению роли иммунных и неиммунных факторов в изменении локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините, имеющей важное значение для специальностей аллергология и иммунология, и микробиология, что 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 докторским диссертациям, а ее автор Тюрин Юрий Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора

медицинских наук по специальностям – 3.2.7. Аллергология и иммунология
и 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент,
Д.м.н. (специальность 3.1.21. – Педиатрия), заведующий отделом
аллергологии и клинической иммунологии
научно-исследовательского
клинического института педиатрии
и детской хирургии им. академика Ю. Е.
Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России



А.Н.Пампура

г. Москва, ул. Островитянова, дом.1,
e-mail: rsmu@rsmu.ru, Тел.: +7 (495) 434-14-22.

