

## **Заключение**

**диссертационного совета ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

аттестационное дело №74.01-24/197-2022

решение диссертационного совета от 21 февраля 2023 года № 3

О присуждении Тюрину Юрию Александровичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Изменения локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините: роль иммунных и неиммунных факторов» в виде рукописи по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология, принята к защите 15 ноября 2022 г., протокол № 3/1, диссертационным советом ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 1202/Р от 05.10.2022 г.).

Тюрин Юрий Александрович, 1974 года рождения, в 1998 году окончил «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, по специальности «педиатрия».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Протеиназная активность микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях у детей» защитил в 2003 году в диссертационном совете при «Казанском государственном медицинском университете» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тюрин Юрий Александрович с 2019 года работает ведущим научным сотрудником, заведующим лабораторией иммунологии и разработки аллергенов ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора по настоящее время.

Диссертация на тему «Изменения локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините: роль иммунных и неиммунных факторов» по специальностям: 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология выполнена в научно-исследовательской лаборатории иммунологии и разработки аллергенов ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

#### **Научный консультант:**

– доктор медицинских наук, профессор, Фассахов Рустэм Салахович, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» Минобрнауки России, Институт фундаментальной медицины и биологии, Центр аллергологии, иммунологии и бронхиальной астмы, директор, кафедра внутренних болезней, профессор кафедры.

#### **Официальные оппоненты:**

- Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации отдел аллергологии и клинической иммунологии научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, заведующий отделом

- Феденко Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, отделение аллергологии и иммунопатологии кожи, заведующая отделением
- Козлов Роман Сергеевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор; Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, директор – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Самара в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки, Жестковым Александром Викторовичем – Заведующим кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии указала, что 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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующих научных направлений аллергологии, иммунологии и микробиологии, имеющее важное народнохозяйственное значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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.

Соискатель имеет 56 научных публикаций, из них по теме диссертации 41 работа, общим объемом 7,6 печатных листа в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей – в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 8 – иных публикаций по результатам исследования, из них обзорных статей – 5, патентов – 6 и 1 база данных, 8 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Тюрин, Ю. А.** Микробный состав различных участков кожи при развитии атопического дерматита по данным метода MALDI-TOF масс-спектрометрической идентификации / Ю. А. Тюрин, Р. С. Фассахов, Т. В. Григорьева, И. Г. Мустафин // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.** – 2016. – № 2. – С. 30-36. [Scopus]

immunity in patients with atopic dermatitis [Электронный ресурс] / Yu. A. Tyurin, A. F. Shamsutdinov, N. N. Kalinin, [et al.] // **Hindawi; J Immunology Research**. – 2017 – Режим доступа: DOI: 10.1155/2017/8493545. Epub 2017 May 16. [Scopus].

3. **Тюрин, Ю. А.** Стимулирующая роль *SplA*–протеиназы *Staphylococcus aureus* в развитии аллергического типа иммунных реакций у бактерионосителей с аллергическим ринитом / Ю. А. Тюрин, Г. Ш. Исаева, Р. З. Хайруллин, [и др.] // **Астраханский медицинский журнал**. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 89-97.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза - Долгих Татьяны Ивановны; доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ, профессора кафедры клинической аллергологии и пульмонологии ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск – Черняка Бориса Анатольевича; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза – Орловой Екатерины Александровны; доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва – Ненашевой Натальи Михайловны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Доказано, что наличие полиморфизмов (SNP) rs5743708, rs4986790 в генах TLR2-, TLR4-рецепторов, их преобладание при atopическом дерматите ассоциируется с повышением колонизации кожи золотистым стафилококком (*S. aureus*).

Доказано, что наличие мутаций rs5743708, rs4986790 в генах TLR2-, TLR4-рецепторов сопровождается преобладанием выработки цитокинов T2-иммунного ответа и может наряду с утяжелением основного аллергического заболевания приводить к расширению спектра сенсибилизации, в т. ч. к микробным аллергенам.

У больных atopическим дерматитом и аллергическим ринитом с колонизацией *S. aureus* доказана сенсибилизация к протеиназам *spl*-оперона, что подтверждается наличием специфических IgE к *SplA* в сыворотке периферической крови, в тесте стимуляции базофилов периферической крови, продукцией мононуклеарами периферической крови при стимуляции *SplA* преимущественно цитокинов Th<sub>2</sub> профиля (ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-4).

Установлено, что у пациентов с atopическим дерматитом и аллергическим ринитом регистрируются количественные изменения локальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, проявляющиеся в увеличении встречаемости условно-патогенных

микроорганизмов видов – *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Enterobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis* и снижении комменсальных видов бактерий (коагулаза-отрицательных стафилококков - *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* У пациентов с аллергическим ринитом выявлены различия локальной микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей в зависимости от проводимой терапии: базисной или патогенетической (АСИТ).

Установлено, увеличение продукции протеиназ и энтеротоксинов штаммами *S. aureus*, выделяемых с локальных биотопов кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом по сравнению с бактерионосителями *S. aureus* без аллергического заболевания.

Установлено, что у клинических штаммов *S. aureus* выделяемых с локальных биотопов кожи при атопическом дерматите, присутствуют гены эксфолиативных токсинов, отсутствующие в штаммах *S. aureus*, изолированных со слизистой оболочки носа у больных аллергическим ринитом.

Установлено, что штаммы *S. aureus*, выделенные от пациентов с атопическими заболеваниями, характеризуются высокой экспрессией гидролитических ферментов (*SplA*, *SspA*, *Aur*, *Lip*, *Nuc*), суперантиген-подобных белков (*SSL7*, *SSL5*), *SdrD* – белка компонента клеточной стенки и гемолизинов (*Hlg*, *Hlb*, *Hla*)

При сравнительном биоинформативном анализе установлено, что первичная структура протеиназ (*SplA*, *SspA*) *S. aureus* имеет высокую степень гомологии с аллергенами клещей домашней пыли, некоторыми пыльцевыми аллергенами, аллергенами плесневых грибов (*Aspergillus sp.*), что может приводить к развитию перекрёстных реакций.

Доказано, что снижение врождённой иммунной резистентности в синергизме с нарушением состояния барьерных функций кожи и эпителия у больных с аллергическим заболеванием ассоциировано с генетическими

мутациями гена *SPINK5* и характеризуется высокой степенью бактериальной колонизации локальных биотопов кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей *S. aureus*.

### **Теоретическая значимость исследования**

Полученные в работе данные вносят вклад в область знаний о состоянии локальной микробиоты кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с аллергическим заболеванием и роли иммунных и неиммунных факторов в изменении локальной микробиоты.

Результаты исследования показали важность проведение скрининга на наличие генетических мутаций (полиморфизмов) в генах *TLR2*, *TLR4*, *SPINK5* – для коррекции антимикробной терапии у больных с тяжёлым резистентным к терапии атопическим дерматитом и аллергическим ринитом с выраженными показателями бактериальной обсеменённости локальных биотопов *S. aureus*.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с АЗ, в том числе определение полиморфизмов генов *TLR2*, *TLR4*-рецепторов и *SPINK5* и проведении оценки биохимических, молекулярно-генетических характеристик штаммов *S. aureus*, выделенных с локальных биотопов кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, в сравнении с группами здоровых лиц и бактерионосителей, не страдающих АЗ. Применены современные методы статистической обработки полученных данных.

Раскрыты иммунные и неиммунные факторы, влияющие на изменения локальной микробиоты кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом, которые дают возможность лечащему врачу выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учётом сопутствующей патологии и проводимой терапии. При этом приведены доказательства того, что продукты жизнедеятельности



штаммов *S. aureus*, заселяющих слизистые оболочки верхних дыхательных путей, в частности SplA-протеиназа, обладают аллергенными свойствами, вызывая IgE-опосредованную сенсibilизацию у больных с респираторными аллергическими заболеваниями.

Показана роль ряда мутаций в генах TLR2- и TLR4-рецепторов, гена SPINK-5 которые ассоциируются с преобладанием продукции цитокинов Т2-иммунного ответа, что может наряду с утяжелением основного аллергического заболевания приводить к расширению спектра сенсibilизации, в т. ч. к микробным аллергенам. Наличие гомозиготного полиморфного генотипа SNP (Glu420→Lys) гена SPINK5 достоверно повышает риск выраженной бактериальной колонизации кожи больных АтД *S. aureus*.

Усовершенствованы существующие подходы выявления дисбиотических нарушений локальных биотопов кожи с включением культуральных, биохимических, масс-спектрометрических (MALDI-ToF MS) и количественных методов исследования микрофлоры локальных участков кожи, получаемой для анализа методом смыва и отпечатка в разные стадии заболевания или после проведённой топической терапии.

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в клиническую практику специализированной поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, в учебный процесс на кафедре аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с целью повышения эффективности диагностики и терапии атопического дерматита и различных форм аллергических ринитов (респираторной аллергической патологии).

Определена перспектива использования тестирования полиморфизмов генов *TLR2*, *TLR4*, *SPINK5* и оценка уровня специфических IgE к *SplA*-, *SspA*-протеиназам с целью оптимизации терапии у больных с АтД и АР с подтверждённым бактерионосительством *S. aureus*.

Разработан алгоритм клинико-иммунологического исследования пациента при аллергическом заболевании и разработаны способы молекулярно-генетических исследований изолятов *S. aureus*, выделяемых от больных с атопической патологией.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила**, что идея диссертационного исследования базируется на анализе клинической практики и обобщении передового опыта в изучении изменения локальной микробиоты у больных аллергическими заболеваниями с учётом влияния иммунных и неиммунных факторов. В диссертационной работе, которая характеризуется большим количеством объектов исследования (840 пациентов) и фокусным подходом к формированию подгрупп пациентов с различной аллергической патологией, представлены данные детального клинико-лабораторного и генетического обследования пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом.

Теория диссертационного исследования построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по этой теме. Задачи работы поставлены адекватно, с учётом анализа современной российской и зарубежной научной литературы (383 источника, из них 111 отечественных и 272 зарубежных) по проблеме изменения локальной микробиоты кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей и механизмах их формирования при атопических заболеваниях человека и их роль в патогенезе и клиническом течении заболевания. Используются современные методики сбора и статистической обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражён объём проведённых исследований (включая данные анамнеза, инструментально-лабораторных исследований пациентов, оценку карт результатов микробиологического обследования кожи у пациентов с атопическим дерматитом, расчёт частоты встречаемости культивируемого микроорганизма с учётом биотопа по специальной формуле, расчёта частоты

встречаемости культивируемых микроорганизмов по каждому индивидууму, и расчёта первого квартиля и третьего квартиля в ряду частот встречаемости микроорганизмов в группах пациентов с атопическим дерматитом, определение количественных показателей обсеменённости локальных участков кожи (поражённой и интактной) бактериями рода *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus spp.* и грибами *Candida albicans*, особенности проводимой терапии у пациентов с АЗ), статистическая обработка данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 41 работа, 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, 9 научных статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук; 6 патентов РФ на изобретения; 1 база данных.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит идея исследования и её реализация на всех этапах. Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе научно-исследовательских лабораторий иммунологии и разработки аллергенов и лаборатории микробиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Автором лично выполнено проведение обследования 840 пациентов с аллергическими заболеваниями, их динамическое наблюдение на протяжении 5 лет в амбулаторных условиях. Разработка, заполнение и анализ индивидуальных регистрационных карт пациентов и результатов

исследования выполнены лично автором и совместно с врачами специализированной поликлиники ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора. Введение лабораторных показателей, данных о наличии сопутствующей патологии, результатов карт микробиологического обследования пациента, результатов аллергологического обследования в компьютерную базу данных пациентов с АД в зависимости от стадии заболевания осуществлены лично автором. Анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором самостоятельно. По материалам работы имеется 18 публикаций, из них 18 выполнены в соавторстве (при совместных работах вклад автора является основным).

Диссертация охватывает основные вопросы, связанные с изучением изменения локальной микробиоты кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом и роли иммунных и неиммунных факторов в этом процессе, и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Тюрин Юрий Александрович в полной мере ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 21 февраля 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение глобальной научной проблемы по выявлению основных иммунных и неиммунных факторов изменения локальной микробиоты при атопическом дерматите и аллергическом рините, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальностей 3.2.7. Аллергология и иммунология и 1.5.11. Микробиология присудить Тюрину Юрию Александровичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 10 докторов наук по специальности, рассматриваемой диссертации (6 докторов наук по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология и 4 доктора наук по специальности 1.5.11. Микробиология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Калужин Олег Витальевич

«22» февраля 2023 г.