

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Городина Владимира Николаевича на диссертационную работу Мартыновой Нины Сергеевны «Клинико-патогенетическое значение нарушения микробиоценоза при коронавирусной инфекции COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В настоящее время SARS-CoV-2 относится к числу постоянно циркулирующих сезонных респираторных вирусов, что обуславливает сохранение высокой клинической и научной значимости исследований, направленных на изучение механизмов течения COVID-19, факторов, определяющих его клинические проявления и развитие осложнений, а также последствий перенесённой инфекции.

Одним из ключевых патогенетических механизмов COVID-19 является дисрегуляция врождённого и адаптивного иммунного ответа, во многом определяющая тяжесть заболевания и риск неблагоприятных исходов. Существенную роль в формировании иммунного ответа при COVID-19 играет микробиота кишечника, обеспечивающая поддержание барьерной функции слизистой оболочки кишечника, дифференцировку иммунных клеток и регуляцию цитокинового баланса. У пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 выявляются выраженные нарушения микробиоценоза кишечника, характеризующиеся снижением содержания комменсальных микроорганизмов (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*) — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот — и увеличением доли условно-патогенной флоры (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*), сопровождающиеся усилением системного воспаления и нарушением иммунной регуляции (IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α), которые сохраняются и после клинического выздоровления. Совокупность указанных изменений обосновывает

необходимость целенаправленной коррекции нарушений микробиоценоза кишечника и иммунного ответа у реконвалесцентов COVID-19.

Таким образом, диссертационное исследование Мартыновой Н.С., направленное на определение клинико-патогенетической роли нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и оптимизацию тактики их ведения, является своевременным и актуальным.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством исследований и продолжительным периодом наблюдений, корректным методологическим подходом к решению поставленных задач, комплексным использованием адекватных методов исследований и обработкой полученных данных современными методами статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации научно обоснованы и аргументированы, логично вытекают из результатов диссертационной работы и соответствуют ее цели и задачам.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках диссертационной работы Мартыновой Н.С. проведено комплексное исследование микробиоценоза кишечника у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 с использованием сочетания молекулярно-генетических методов, включая ПЦР, и традиционных культуральных подходов с бактериологическим посевом на селективные и универсальные питательные среды. Охарактеризован состав кишечного микробного сообщества у пациентов с COVID-19 и исследована динамика его структурных изменений в процессе заболевания в зависимости от уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в респираторном тракте и кишечнике.

Впервые установлены статистически достоверные взаимосвязи между клиническими проявлениями COVID-19 и уровнем некоторых таксонов, а также между развитием осложнений (пневмонии и гидроторакса) и

изменениями кишечного микробного сообщества, проявляющимися снижением альфа-разнообразия (индексы Шеннона и Симпсона) и вариациями количества копий *Akkermansia muciniphila* и *Escherichia coli*.

Впервые проведено исследование взаимосвязей между концентрациями макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α , MIP-1 β), sCD14, IL-12, показателями системного воспаления (AISI, SIRI, SII, CLR) и интегральными гематологическими индексами (ИСЛМ, ТЛИ) с характером и выраженностью нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов с COVID-19.

Впервые научно обосновано применение комплексного пробиотического продукта (*Lactiplantibacillus plantarum* СЕСТ7484/7485/30292, *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483 и витамина D) у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 для снижения иммунного воспаления, восстановления состава кишечного микробиоценоза и улучшения качества жизни в период реконвалесценции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования подтверждают взаимосвязь системного иммунного воспаления и нарушения микробиоценоза кишечника при COVID-19, что указывает на научно-практическую значимость работы. Расширены представления о составе и динамике кишечного микробиоценоза у пациентов с COVID-19 в зависимости от вирусной нагрузки и наличия осложнений, а также выявлена прогностическая роль макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α , MIP-1 β) и системных воспалительных индексов (SIRI, AISI).

Предложено новое перспективное направление - патогенетически обоснованный подход к терапии COVID-19 с применением источника пробиотических микроорганизмов (*Lactiplantibacillus plantarum*), молочнокислых микроорганизмов (*Pediococcus acidilactici*) и дополнительно витамина D3 - для снижения иммуновоспалительных реакций и восстановление микробного баланса, что способствует улучшению течения

периода реконвалесценции и значительно улучшает качество жизни реконвалесцентов.

Личный вклад автора и апробация результатов

Автор лично принимал участие во всех этапах диссертационной работы, разработал дизайн исследования, организовал сбор материала и сопутствующую информацию о пациентах. Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования, им было организовано наблюдение за участниками в течение всего периода их стационарного лечения. Диссертантом самостоятельно проведен анализ научных публикаций, нормативных документов и всех полученных в ходе диссертационного исследования результатов. Автором самостоятельно проведён отбор биологического материала для лабораторных исследований, а также с ее участием частично выполнено определение концентраций провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Также при участии автора выполнена статистическая обработка и оценка достоверности полученных данных.

По материалам диссертационного исследования опубликованы два учебно-методических пособия, рекомендованных для использования в образовательной и клинической практике. Зарегистрирована база данных «Состояние микробиоценоза кишечника и клинико-иммунологические особенности у госпитализированных взрослых пациентов с COVID19» №2025621892 от 28.02.2025 г. Подана заявка на патент «Способ прогнозирования дисбиоза микробиоценоза по активности фекального кальпротектина при диареях инфекционного генеза» №2025131893 от 17.11.2025 г. Материалы диссертационного исследования внедрены в образовательную программу ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и активно используются при обучении врачей, ординаторов и аспирантов.

Материалы исследования были широко представлены на Конгрессах и научно-практических конференциях федерального и регионального уровней.

Научные положения и результаты диссертационной работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование Мартыновой Н.С. построено по традиционному плану, изложено на 189 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, включающей 220 (32 отечественных и 188 зарубежных) источников.

Диссертация проиллюстрирована 54 рисунками, 28 таблицами, содержит 2 клинических примера и приложения А, Б, В.

Актуальность данного исследования обоснована проблематикой, обоснованной в обзоре литературы. Во введении обосновывается значимость темы диссертации, анализируется степень ее изученности, а также четко формулируются цель и задачи исследования. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, которые отражают основную суть диссертационного исследования.

Обзор литературы содержит современные научные данные, посвященные проблеме нарушения микробиоценоза кишечника в патогенезе COVID-19. В обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и клинико-лабораторных особенностей инфекции, вызванной SARS-CoV-2, а также роль кишечного микробиоценоза в формировании иммунного ответа, влияние терапии COVID-19 на состояние микробиоценоза кишечника и возможности его коррекции.

Во второй главе представлена характеристика материалов диссертационной работы и подробно описаны методы, использованные для

решения поставленных задач, а также представлен дизайн исследования. Систематизированы сведения о группах пациентов, а также о применённых лабораторных и инструментальных методах исследования и методах статистической обработки полученных данных.

В третьей главе «Динамика показателей микробиоценоза кишечника у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения в зависимости от вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в респираторном и кишечном локусах» дана общая характеристика госпитализированных пациентов COVID-19 среднетяжелого течения с анализом состава микробиоценоза кишечника. Проведена оценка состояния кишечного микробиоценоза в зависимости от вирусной нагрузки РНК SARS-CoV-2 в ротоглотке и установлено, что наиболее выраженные изменения микробиоты отмечаются в динамике при низкой вирусной нагрузке. Охарактеризован состав кишечного микробиоценоза в зависимости от наличия РНК SARS-CoV-2 в кале. Показано, что наличие РНК SARS-CoV-2 в кале ассоциируется со снижением α -разнообразия микробиоты, дефицитом *Bifidobacterium* spp. и увеличением копий *Enterococcus* spp. в динамике заболевания.

В четвертой главе, посвящённой анализу взаимосвязей клинических проявлений и осложнений COVID-19 среднетяжёлого течения с характеристиками кишечного микробиоценоза, установлено, что повышение температуры тела выше 38°C сопровождается снижением содержания *Lactobacillus* spp., диспепсические симптомы ассоциированы с уменьшением *Bifidobacterium* spp., а наличие диареи — со снижением уровня *Faecalibacterium prausnitzii*. Показано, что развитие пневмонии при COVID-19 связано с уменьшением α -разнообразия кишечной микробиоты и дефицитом *Akkermansia muciniphila*, тогда как формирование гидроторакса коррелирует с увеличением соотношения *Bacteroides* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii*.

В пятой главе «Иммунные показатели и их взаимосвязи с нарушением микробиоценоза кишечника при COVID-19» детально проанализированы концентрации MIP-1 α , MIP-1 β , IL-12, sCD14, значения индексов системного

воспаления (SIRI, SII, CLR, AISI) и интегральных гематологических индексов (ТЛИ, ИСЛМ) в динамике инфекционного процесса. Показано, что повышение показателей системного воспаления ассоциируется с дефицитом *Bifidobacterium* spp., увеличение концентраций MIP-1 α и MIP-1 β — со снижением содержания *Lactobacillus* spp., тогда как повышение ТЛИ связано с наличием РНК SARS-CoV-2 в кале в период реконвалесценции.

В шестой главе «Анализ влияния фармакотерапии на клинико-иммунологические и микробиологические показатели и обоснование метода оптимизации тактики ведения пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения» показано, что применение противовирусных и антибактериальных препаратов при COVID-19 оказывает неблагоприятное воздействие на кишечный микробиоценоз, проявляющееся снижением содержания *Akkermansia muciniphila* и увеличением доли *Enterococcus* spp. на фоне сохраняющейся выраженной иммуновоспалительной реакции в период реконвалесценции. Научно обоснована целесообразность патогенетической коррекции выявленных нарушений с использованием комплексного пробиотического продукта, содержащего *Lactiplantibacillus plantarum*, *Pediococcus acidilactici* и витамин D₃.

В заключении диссертационной работы автор обсуждает полученные результаты в сопоставлении с данными научных публикаций, что позволяет оценить возможности их практического использования и теоретическую значимость работы.

Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Уважаемая Нина Сергеевна, регистрировались ли в период реконвалесценции при дальнейшем наблюдении после выписке из стационара повторные эпизоды острых респираторных инфекций и учитывались ли данные таких пациентов в исследовании через месяц?

2. В условиях стационарной помощи допускается использование исключительно лекарственных средств. В связи с этим просим уточнить, почему был сделан выбор в пользу данного пробиотического продукта и какие зарегистрированные на территории РФ лекарственные пробиотические препараты можно рекомендовать для применения в остром периоде COVID-19 в стационарных условиях?

3. В клинических рекомендациях «Коронавирусная инфекция COVID-19» (2025), разработанных Национальной ассоциацией специалистов по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (НАСИБ) и утвержденных Минздравом России (1024_1) отсутствуют указания на необходимость применения пробиотиков при этом заболевании как во время лечения болезни в остром периоде, так и при реализации программы реабилитации реконвалесцентов. С учетом полученных Вами результатов исследования для каких категорий пациентов Вы бы предложили применение пробиотиков и в какой период болезни?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Мартыновой Нины Сергеевны на тему: «Клинико-патогенетическое значение нарушения микробиоценоза при коронавирусной инфекции COVID-19», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по определению клинико-патогенетической роли нарушения микробиоценоза у больных

коронавирусной инфекцией COVID-19 для оптимизации тактики их ведения, что имеет существенное научно-практическое значение для инфекционных болезней.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мартынова Нина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Даю согласие на сбор, обработку хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованием приказа Минобрнауки России от №1 от 09.01.2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор



В.Н. Городин

Подпись д.м.н, профессора Городина Владимира Николаевича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
доктор философских наук, профессор



Т.А. Ковелина

«13» 02 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. Тел. 8 (861) 268 42 81

Сайт: <https://www.ksma.ru>, E-mail: corpus@ksma.ru