

ОТЗЫВ

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

Актуальность диссертационной работы

Актуальность темы диссертационного исследования очевидна и объясняется, в первую очередь, тем, что коронавирусная инфекция COVID–19 продолжает оставаться значимой медико–биологической и социальной проблемой мирового и отечественного здравоохранения. Для данной нозологии характерна вариабельность клинического течения, развитие осложнений, затрагивающих практически все органы и системы человеческого организма с формированием зачастую в последующем постковидного синдрома.

В последнее время с особой тщательностью принято рассматривать внелегочные механизмы патогенеза заболевания, в частности, состояние кишечного микробиоценоза, нарушение которого вполне ожидаемо у пациентов, перенесших COVID–19. Формирование выраженного дисбиоза может способствовать поддержанию системного воспаления и иммунной дисрегуляции, а также развиваться вторично – на фоне острого инфекционного и постинфекционного процесса. Это показано и в целом ряде исследований: нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с COVID–19 сопровождаются изменениями воспалительных и иммунных показателей. Рассмотрение связей между клиническими проявлениями, кишечным микробиоценозом и иммунными показателями имеет немаловажное практическое и научное значение для нашего представления о патогенезе

инфекции и разработки на основе полученных новых данных патогенетически обоснованных подходов к лечению и реабилитации пациентов.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов. Личный вклад автора.

Диссертационная работа выполнена в рамках открытого наблюдательного исследования с проспективным и частично ретроспективным дизайном, предусматривающего последовательное применение клинико–лабораторных, иммунологических, молекулярно–генетических, микробиологических, инструментальных и статистических методов. На различных этапах выполнения работы проанализированы результаты обследования и динамического наблюдения за 100 пациентами с коронавирусной инфекцией COVID–19.

Благодаря тщательному анализу изученного материала выводы и обобщения, сформулированные автором по результатам исследования, логически вытекают из содержания работы, являются научно обоснованными и обладают практической значимостью. Статистическая обработка данных выполнена корректно с использованием современных компьютерных программ.

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается достаточным объёмом выборки, использованием современных клинических и лабораторных методов исследования, а также корректным применением методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора очевиден и заключался в анализе и обобщении литературных данных, проведении клинического обследования пациентов, сборе биологического материала для последующего лабораторного анализа (мазки со слизистой носо– и ротоглотки, венозная кровь, кал), а также в статистической обработке и интерпретации полученных результатов.

Научная новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций

В результате проведенного исследования автором были установлены разнонаправленные корреляции между уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в респираторном и кишечном локусах и таксономическим составом кишечного микробиоценоза.

Впервые показано, что выраженность фебрильной лихорадки при COVID-19 статистически значимо ассоциирована с уровнем *Lactobacillus* spp., тогда как характер поражения лёгких связан со снижением α -разнообразия кишечного микробиоценоза (по индексам Шеннона и Симпсона) и изменением количества копий *Akkermansia muciniphila* и *Escherichia coli*.

Проведено комплексное изучение взаимосвязей некоторых иммунологических показателей (MIP-1 α , MIP-1 β , sCD14, IL-12) и гематологических индексов (AISI, SIRI, SII, CLR, ИСЛМ, ТЛИ) с выраженностью нарушений микробиоценоза кишечника у пациентов COVID-19.

Впервые научно обоснована целесообразность применения комплексного пробиотического препарата, включающего *Lactiplantibacillus plantarum* СЕСТ7484/485/30292, *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483 и витамин D₃, в патогенетической терапии COVID-19. Показано, что его использование способствует нормализации клинических симптомов у реконвалесцентов и улучшению микробиологических показателей толстого кишечника, уменьшению концентраций MIP-1 α , MIP-1 β , IL-12 с нормализацией индекса ИСЛМ.

Значение результатов исследования для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов комплексного исследования дана характеристика составу и динамики кишечного микробиоценоза в зависимости от уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в респираторном и

кишечном трактах, а также от наличия и характера осложнений коронавирусной инфекции COVID–19. Концентрации хемокинов MIP-1 α / β являются значимыми предикторами дефицита *Lactobacillus* spp., а значения системных воспалительных индексов SIRI и AISI - *Bifidobacterium* spp.. На основании полученных результатов сформулирован патогенетически обоснованный подход к терапии новой коронавирусной инфекции COVID–19, направленный на коррекцию иммуновоспалительных реакций и восстановление кишечного микробного гомеостаза, при применении пробиотических микроорганизмов *Lactiplantibacillus plantarum*, молочнокислых бактерий *Pediococcus acidilactici* и дополнительного назначения витамина D₃. Наличие двух опубликованных учебно–методических пособий, заявки на патент и свидетельства о регистрации базы данных подтверждают прикладную ценность и оригинальность предложенных автором решений.

Внедрение этих результатов в практику позволяет оптимизировать тактику ведения больных новой коронавирусной инфекцией COVID–19. Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для повышения оказания медицинской помощи, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки инфекционистов.

Научная работа соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 32 отечественных и 188

зарубежных источников. Работа хорошо иллюстрирована (54 рисунками, содержит 28 таблиц, 2 клинических примера и 3 приложения).

Во введении дается обоснование актуальности темы исследования. Подробно и интересно написан обзор литературы, в котором особое место отведено роли микробиоценоза кишечника и выстраиванию оси «кишечник – легкие – мозг».

В первой главе собственных исследований представлена динамика изменений показателей кишечного микробиоценоза у пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения с учётом уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2, определяемой в респираторном и кишечном локусах.

Во второй главе проанализированы взаимосвязи между клиническими проявлениями, осложнениями COVID-19 и таксономической структурой кишечного микробиоценоза.

В третьей – исследованы иммунологические показатели и дана оценка их ассоциаций с характером дисбиотических изменений микробиоценоза кишечника.

Четвертая глава посвящена комплексной оценке влияния фармакотерапии на клинические, иммунологические и микробиологические параметры, а также представлено научное обоснование подходов к оптимизации тактики ведения пациентов с COVID-19.

Представленные автором результаты исследования полностью отражены в выводах и практических рекомендациях, которые соответствуют цели и задачам диссертационной работы и подтверждают обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат изложен логично и доступно, полностью отражает ключевые результаты проведённого исследования. Основные научные положения и результаты по теме диссертации опубликованы в 12 печатных работах.

Результаты диссертационного исследования включены в образовательную программу ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

и широко применяются при обучении врачей, ординаторов и аспирантов. Научные данные, полученные в ходе работы, используются в практической и исследовательской деятельности клинического отдела инфекционной патологии на базах института.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. В разделе Практических рекомендаций указано «... рекомендуется курс пробиотических препаратов для восстановления кишечного микробиоценоза и снижения выраженности воспалительного ответа». В связи с этим вопрос – что первично: воспалительный ответ или кишечный микробиоценоз? С патогенетической точки зрения – что нужно корректировать сначала, а что «подтянется» потом?

2. Далее ... «Для оптимизации терапевтического подхода к ведению пациентов с коронавирусной инфекцией рекомендуется научно-обоснованный алгоритм, направленный на диагностику нарушений микробиоценоза и коррекцию дисбиоза, снижение системного иммунного воспаления и повышение качества жизни в период реконвалесценции COVID-19». В чем выражается этот алгоритм?

Заключение

Диссертация Мартыновой Нины Сергеевны на тему «Клинико-патогенетическое значение нарушения микробиоценоза при коронавирусной инфекции COVID-19», выполненная под руководством Понежевой Жанны Бетовны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи определения роли нарушения микробиоценоза в патогенезе COVID-19 и оптимизации тактики ведения пациентов, что имеет важное значение для инфекционных болезней.

Диссертационная работа Мартыновой Нины Сергеевны по актуальности, методологическому уровню, достоверности представленных

материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным требованиям 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Мартынова Нина Сергеевна – заслуживает присуждения искомой 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 Научно–образовательным отделом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения Обнинского института атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,

доктор медицинских наук, профессор

В. А. Петров

Подпись руки профессора Петрова Владимира Александровича «заверяю»

Заведующий ОК МРНЦ им. А.Ф. Цыбы филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

О.В. Ильина

05 марта 2026г.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 249036, Калужская область г. Обнинск, ул. Королева, д.4.

Сайт: <https://new.nmicr.ru/>

Email: mrrc@mrrc.obninsk.ru Телефон: 8(800)250-87-00