

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и

международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.

«27» марта 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Жукова Владимира Андреевича на тему «Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.13. Урология и андрология

Актуальность темы выполненной работы

На сегодняшний день важность роли кишечной микробиоты (КМ) в поддержании здоровья человека признаётся многими исследователями. Необходимость изучения нарушений КМ при ряде заболеваний стала предметом активных исследований в последние десятилетия, и теперь все более признается, что отклонения в составе и функции КМ могут вызывать различные заболевания, таких как иммунные и аллергические расстройства, хронические воспалительные заболевания кишечника, ожирение и метаболический синдром, депрессия.

Проблема нарушения КМ и ее коррекции становится все более актуальной в свете растущего числа пациентов, страдающих неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей (НИНМП). Известно, что в России ежегодно регистрируется около 26-36 млн. случаев данного заболевания. Основным путем проникновения возбудителей НИНМП в мочевой пузырь

является восходящая миграция микроорганизмов из кишечника в мочевыводящие пути. Предполагается, что нарушения в составе и функциях КМ (дисбиоз кишечника) могут являться предрасполагающим фактором к кишечной колонизации уропатогенными бактериями и дальнейшего возникновения НИНМП.

Важность изучения нарушения КМ заключается в разработке новой стратегии лечения и профилактики заболеваний, что является особенно актуальным, учитывая высокую частоту рецидивирования НИНМП и растущую распространенность устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам. Повышение уровня знаний в этой области имеет потенциал разработки новых пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков, а также использования конкретных нарушений КМ в качестве терапевтической цели.

Однако до сих пор научное понимание взаимосвязи между нарушениями КМ и НИНМП остается неполным и требует дальнейших исследований.

Таким образом, изучение нарушения КМ у пациентов с НИНМП имеет научную и практическую значимость, способствует разработке новых подходов в лечении и профилактике заболеваний, а также способствует улучшению качества жизни людей. Поэтому, проведение данного исследования является актуальным и научно значимым.

Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Диссертационная работа Жукова Владимира Андреевича «Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования обусловлена тем, что впервые в отечественной практике исследована КМ у пациентов с эпизодами НИНМП с помощью современного метода - газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС). Установлены достоверные различия медианных

количественных характеристик КМ пациенток с НИНМП и здоровых добровольцев по ряду микробных маркеров: *Clostridium propionicum* 2561 против 7585×10^5 клеток/г, *Eubacterium spp.* 71791 против $\times 10^5$ клеток/г, *Propionibacterium jensenii* 47110 против 81774×10^5 клеток/г соответственно. Автором впервые продемонстрировано, что у пациенток с НИНМП отмечается более высокая выраженность клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для дисбиоза кишечника, а также обратная связь выраженности симптомов с количеством *Eubacterium spp.* (R: -0,472), *Clostridium propionicum* (R: -0,306), *Propionibacterium jensenii* (R: -0,288).

В работе впервые определены конкретные нарушения в КМ, являющиеся фактором риска развития НИНМП и симптомов дисбиоза кишечника, в частности роль *Eubacterium spp.* Установлено пороговое значение для количества *Eubacterium spp.*: 151562×10^5 клеток/г, которое может использоваться для определения показаний к коррекции КМ.

Автором впервые проведено исследование применения метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат в коррекции КМ на фоне антимикробной терапии и в профилактике рецидивов НИНМП. При сравнении стратегии только антимикробной терапии и комбинированной терапии с метапребиотиком установлено снижение количества рецидивов в последующий после лечения год наблюдения (0,54 против 0,18 эпизода НИНМП на человека соответственно). Показана перспективность стратегии коррекции КМ у пациентов с НИНМП. Разработан алгоритм диагностики нарушений КМ и ее коррекции в клинической практике.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах проведения работы, включая постановку цели и задач, тщательный анализ научной литературы, разработку методологии и плана исследования, набор пациентов и дальнейшую работу с ними. Автором лично обработана первичная медицинская документация, статистический анализ данных и подготовка полученных результатов к публикации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным объемом выборки пациенток с подтвержденным эпизодом НИНМП (острый цистит или рецидив данного заболевания), четкими критериями включения, современными лабораторными методами исследования, в частности ГХМС, а также применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты настоящего исследования подтверждают важность роли КМ в поддержании здоровья человека. Представленная комплексная характеристика структуры КМ у пациенток с НИНМП свидетельствует о существующих нарушениях КМ в данной категории пациентов еще до начала антимикробной терапии. Таким образом, демонстрируется прямая связь дисбиоза кишечника с развитием НИНМП, что подчеркивает важность изучения изменений КМ и способов её коррекции. Результаты исследования могут быть полезны для понимания особенностей патогенеза развития НИНМП с акцентом на роль КМ.

Автором дополнены сведения о составе КМ у здоровых лиц, что является безусловно важным, т.к. до сих пор отсутствуют полноценные референсы для количественных показателей КМ. Продемонстрирована перспективность применения метода ГХМС в клинической практике.

Автором предложены конкретные пороговые значения для количества маркеров *Eubacterium* spp., что помогает определять стратегию ведения пациентов с клиническими симптомами дисбиоза кишечника или рецидивирующей НИНМП, что безусловно может быть полезно в клинической практике.

Продемонстрирована перспективность методов коррекции КМ в ведении пациентов с НИНМП, в частности применения метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат в комплексной терапии НИНМП с целью коррекции нарушений КМ и профилактики рецидивов.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в практическую работу Клинико-диагностического центра РУДН, Диагностического клинического центра №1 ДЗМ и Городской поликлиники № 195 ДЗМ, а также в учебный процесс на кафедре общей врачебной практики

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования в полной мере отражены в разделе «Практические рекомендации». Результаты, полученные автором в ходе исследования, свидетельствуют о необходимости оценки состояния КМ у пациентов со стойкими клиническими проявлениями дисбиоза кишечника и рецидивирующей НИНМП.

Результаты диссертации могут быть использованы в работе практического здравоохранения, а именно в амбулаторно-поликлиническом звене врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами-урологами и врачами других специальностей, а также могут быть внедрены в учебный процесс в медицинских образовательных учреждениях при подготовке специалистов по программам высшего профессионального образования и программам последипломного образования.

Содержание диссертации

Диссертация Жукова Владимира Андреевича изложена на 133 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 182 источника, в том числе 27 отечественных и 155 зарубежных. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 23 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности проведения диссертационного исследования. Обозначены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость, методология и методы исследования, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» проанализированы данные о нормальном составе КМ, её функциях и роли при НИНМП. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества источников и позволяет получить полное представление об изучаемой проблеме.

Глава «Материалы и методы» содержит описание критериев включения, дизайна исследования, методов статистической обработки данных. Подробно

описана методика ГХМС. В настоящее проспективное исследование включены 33 пациентки с НИНМП, у которых с помощью ГХМС по образцам фекалий была проведена оценка состояния КМ в сравнении с группой здоровых добровольцев (n=16), а также проведена сравнительная оценка влияния стандартной антимикробной терапии НИНМП и комбинированной терапии с добавлением метапребиотика на частоту возникновения рецидивов в течение дальнейших 12 месяцев наблюдения.

Собственные результаты изложены в двух главах. Все результаты последовательно представлены и обсуждены, соответствуют задачам исследования.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации и полностью отражает содержание диссертации, а также содержит достаточное количество иллюстративного материала.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из результатов диссертационной работы и отражают поставленные задачи. Рекомендации также представлены в виде алгоритма.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Жукова Владимира Андреевича на тему: «Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - улучшение оценки риска развития клинических симптомов дисбиоза кишечника и инфекций мочевых путей, имеющей важное значение для клиники внутренних болезней, а также урологии и андрологии.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от

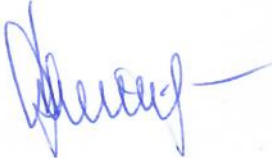
03.07.2023г., а её автор, Жуков Владимир Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.13. Урология и андрология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и кафедры урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 44/23 от 17.11.2023г.

Заведующий кафедрой общей врачебной практики
(семейной медицины) ФУВ ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук

 Горенков Р.В.

Ведущий научный сотрудник отделения урологии,
Заведующий кафедрой урологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор



Дутов В.В.

Подписи д.м.н. Горенкова Р.В. и д.м.н., профессора Дутова В.В. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор





Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». 129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru. www.monikiweb.ru