

Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН

«Хабаровский научно-исследовательский  
институт эпидемиологии и микробиологии»  
надзора, доктор медицинских наук

Д.Е. Троценко

\_\_\_\_\_ 2021 г.

С. ЗЫВ

ведущей организации - федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертационной работы Матузковой Анны Николаевны «ВИЧ-инфекция: состояние маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки, прогноз течения и оптимизация терапии» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни»

#### Актуальность темы научной работы

Проблема ВИЧ-инфекции чрезвычайно актуальна для большинства стран мира, включая Российскую Федерацию. Быстрое распространение ВИЧ среди молодежи приводит к повышению смертности, сокращению рождаемости, уменьшению продолжительности жизни населения. С повсеместным внедрением в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРТ) во многих странах мира ВИЧ-инфекция перешла в разряд медленно прогрессирующих инфекционных заболеваний. Изменяющаяся клиническая ситуация требует постоянного совершенствования системы оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией и поиска новых терапевтических подходов. Как показывают результаты исследований, АРТ позволяет существенно снизить выраженность системного воспаления и иммунной активации у больных ВИЧ-инфекцией, но даже на фоне эффективного лечения не происходит нормализации соответствующих показателей.

В последние годы роль микробиоты в патогенезе ВИЧ-инфекции стала предметом интенсивных исследований. ВИЧ-инфекция изменяет микробные

сообщества в различных биотопах, что может способствовать микробной транслокации и иммунной активации. Микрофлора полости рта является потенциальным источником эндогенного инфицирования. В настоящее время практически отсутствуют данные о мониторинге состава микрофлоры ротоглотки у взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

В связи с этим, диссертационная работа А.Н. Матузковой, посвященная оценке состояния маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией, разработке прогностической модели и способа оптимизации терапии на основе выявленных нарушений, представляется весьма актуальной.

#### **Научная новизна исследования**

По результатам исследования получены новые данные о патогенетической значимости и прогностическом значении липополисахарид-связывающего белка (LBP) у больных ВИЧ-инфекцией. Значимым научным результатом является определение наиболее важных маркеров системного воспаления, эндотоксинемии и активации иммунитета, определяющих прогноз течения заболевания. Автором раскрыты особенности нарушений качественного и количественного состава микробиоты ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией в динамике инфекционного процесса. Впервые осуществлена оценка влияния иммуномодулятора аминокислоты аденина нуклеотида натрия (АДФНа) на количественные и качественные характеристики микробиоты ротоглотки, а также изменение уровня LBP в динамике болезни. Патогенетически обоснована целесообразность использования АДФНа для терапии очаговой хронической инфекции ротоглотки и снижения бремени системной воспалительной реакции организма при ВИЧ-инфекции.

В целом, представленная работа, её результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации отличаются несомненной научной новизной.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных положений и обоснованность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется большим объемом проведенных исследований и адекватностью использованных в работе методов исследования. Объем клинического материала соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В работе использованы современные методы статистической обработки результатов в соответствии с принципами доказательной медицины. Полученные автором результаты и выводы научно обоснованы, логичны, аргументированы, отражают суть работы, удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к

научным работам, и соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Ряд положений диссертационного исследования, в частности, предложенный способ прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции на основании изменения концентрации маркера антиэндоксинной защиты (LBP), уровня ключевых провоспалительных цитокинов (ИНФ- $\gamma$ , ИНФ- $\alpha$ , IL-6) и процентного содержания активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR внедрены в работу Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора; ГБУЗ «Адыгейский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом»; в учебный процесс на кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, приложения и библиографического указателя, содержащего 69 отечественных и 197 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 17 рисунками, 1 схемой.

Во введении представлена актуальность темы исследования, раскрыта степень ее разработанности, обоснована целесообразность ее выполнения и сформулированы цели, задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, в нем подробно изложены имеющиеся современные представления о достижениях и проблемах терапии ВИЧ-инфекции на современном этапе. Автором детально проанализированы результаты исследований по отдельным фрагментам патогенеза ВИЧ-инфекции. Особое внимание уделено изучению иммунопатогенетических особенностей ВИЧ-инфекции, в том числе роли сывороточных цитокинов и маркеров эндотоксинемии, прогностическому значению изменений субпопуляций и фенотипа лимфоцитов. Также обсуждается роль дисбиотических нарушений различных биотопов организма в патогенезе ВИЧ-инфекции.

В главе «Материалы и методы исследования» основное место занимает подробное описание дизайна проведенного исследования. Детально изложены использованные в диссертационной работе иммунологические и микробиологические методы исследования, которые были необходимы диссертантке для решения поставленных задач.

Высокой оценки заслуживает раздел работы по изучению влияния системного воспаления и активации иммунитета на течение ВИЧ-инфекции. Автором констатировано, что количественный маркер антиэндоксинного ответа четко продемонстрировал зависимость уровня выработки LBP от выраженности иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, о чем свидетельствовала обратная корреляционная связь сильного уровня между содержанием CD4+ Т-лимфоцитов и концентрацией LBP в крови. В работе показано также, что подавление репликации РНК ВИЧ связано с более низким уровнем таких маркеров, как LBP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ , но все же маркеры системного воспаления сохранялись на повышенном уровне, в том числе на фоне эффективной АРТ.

Была выявлена высокая распространенность дисбиотических изменений микробиоценоза ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией. Частота интенсивного роста условно-патогенной микрофлоры была достоверно ниже у пациентов с высокой концентрацией CD4+лимфоцитов. По мере прогрессирования иммунодефицита снижалось видовое разнообразие микрофлоры ротоглотки с повышением количественного содержания золотистого стафилококка. Результаты исследования показывают потенциальную взаимосвязь между высокой вирусемией ВИЧ и колонизацией биотопа дрожжеподобными грибами рода *Candida* и коринеформными бактериями (*Corynebacterium*) на фоне снижения колонизирующей способности у альфа-гемолитических стрептококков и нейссерий у больных ВИЧ-инфекцией.

Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность. Результаты исследования легли в основу разработки прогностической модели прогрессирования ВИЧ-инфекции. Показано, что выраженность иммунной активации является дополнительным прогностически неблагоприятным фактором течения ВИЧ-инфекции, позволяющим проводить оценку темпов прогрессирования заболевания. При оценке прогноза течения заболевания предложено учитывать интегративный коэффициент, включающий процентное содержание Т-клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR (%), а также концентрации LBP, IL6, INF- $\gamma$ , и INF- $\alpha$  в крови. С помощью бинарной логистической регрессии (ROC – анализ) была наглядно показана высокая клиническая значимость теста (AUC=0,915), что позволило рекомендовать его к использованию в практическом здравоохранении.

Результаты исследования продемонстрировали целесообразность использования иммуномодуляторов с противовоспалительным эффектом в дополнение к АРВ-терапии ВИЧ-инфекции. Автором отмечено позитивное влияние АДФНа как на снижение

системного маркера антиэндоксиновой защиты LBP, так и на состояние микробиоты слизистой ротоглотки.

В обсуждении результатов представлено их сжатое изложение с проведением конструктивного анализа собственных и литературных данных. Приведенный в работе иллюстративный материал адекватно отражает ее описательную часть. Достоверность научных положений и заключений не вызывает сомнений. Выводы логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о достижении автором цели исследования.

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведено планирование, организация всех этапов диссертационного исследования, определены цели и задачи, систематизация и сбор первичных данных и их статистическая обработка, формулирование научных положений работы, выводов, практических рекомендаций.

#### **Степень завершенности диссертации в целом и качество оформления**

Задачи, поставленные автором в диссертационной работе, решены в полном объеме, что нашло отражение в выводах, практических рекомендациях и свидетельствуют о ее завершенности. Замечаний по оформлению работы нет.

#### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Матузковой Анны Николаевны «ВИЧ-инфекция: состояние маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки, прогноз течения и оптимизация терапии» соответствует паспорту специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

#### **Полнота опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях**

Результаты диссертационной работы отражены в 27 научных работах, из них – 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 4 – в зарубежных научных изданиях, получен патент на изобретение № 2697392 «Способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных, получающих антиретровирусную терапию», приоритет от 12.03.2019 г., дата публикации 14.08.2019 г.

Автореферат диссертации оформлен согласно существующим требованиям, его содержание соответствует основным положениям работы.

#### **Рекомендации по использованию научных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертации**

Результаты проведенного исследования и выводы представляют интерес для диагностического и лечебного процесса в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным ВИЧ-инфекцией. Кроме того, материалы диссертационной работы

могут быть использованы в учебном процессе ВУЗовской и последипломной подготовки по инфекционным болезням.

Принимая во внимание полученные в работе результаты, можно констатировать, что диссертантка решила важную научно-практическую задачу, предложив способ прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции, а также патогенетически обоснованный подход к оптимизации терапии хронических заболеваний ротоглотки при ВИЧ-инфекции, основанный на нормализации состава микробиоты и снижении активности воспалительных процессов, что имеет существенную научно-практическую значимость.

Принципиальных возражений к изложенным в диссертации материалам нет, а замечания носят редакционный характер.

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. По результатам диссертационной работы, какой из исследованных факторов системного воспаления играл ведущую роль?
2. На Ваш взгляд, каковы перспективы внедрения мониторинга факторов системного воспаления при ВИЧ-инфекции в практической деятельности?

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Матузковой Анны Николаевны «ВИЧ-инфекция: состояние маркеров системного воспаления и микробиоты ротоглотки, прогноз течения и оптимизация терапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Пшеничной Натальи Юрьевны и научного консультанта доктора медицинских наук Алешукиной Анны Валентиновны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по анализу состояния маркеров системного воспаления, состава микрофлоры ротоглотки у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, а также разработке модели прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции и оптимизации терапии на основе выявленных нарушений, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований, обоснованности и достоверности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, 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, Матузкова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора “22”апреля 2021 г., протокол № 4.

Директор ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора,  
доктор медицинских наук

\_\_\_\_\_ **ценко Ольга Евгеньевна**

Подпись Троценко Ольги Евгеньевны заверяю.

Ученый секретарь ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора,  
кандидат медицинских наук,

\_\_\_\_\_ **Корита Татьяна Васильевна**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
Адрес: ул. Шевченко, д.2, г. Хабаровск, 680610  
E-mail: [adm@hniiem.ru](mailto:adm@hniiem.ru)  
Телефон: +7 (4212) 32-54-63  
Официальный сайт <http://hniiem.rospotrebnadzor.ru>