

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования  
«Ставропольский государственный медицинский университет»  
(ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

«УТВЕРЖДАЮ»  
Ректор ФГБОУ ВО «Ставропольский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
д. м. н., профессор  
Кошель В. И.  
2018 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Кнышовой Лилии Петровны на тему «Состояние микробиоты кишечника на фоне хронической алкогольной интоксикации (Экспериментальное исследование)», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.06 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.02.03 – микробиология

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Представленная диссертационная работа посвящена одной из актуальных тем биомедицинских исследований – изучению в эксперименте изменений состояния микробиоты кишечника на фоне хронической алкогольной интоксикации.

Микробиом организма, а в частности — микробиота кишечника — высокоорганизованная система, которая играет ключевую роль в метаболизме целого ряда соединений организма человека.

Внешние факторы могут в значительной степени изменять таксономический и функциональный состав микробиоты, способствуя развитию различных заболеваний. К такого рода факторам можно отнести этанол, который способен вызывать дисбиотические нарушения, отягощающие патологические процессы за счет нарушения биологических свойств микробных сообществ, метаболизм которых тесно интегрирован в метаболизм человека. Несмотря на то, что в настоящее время пагубное влияние алкоголя детально охарактеризовано, изменения состава микробиоты кишечника при воздействии хронической алкогольной интоксикации изучены недостаточно.

Оригинальные эксперименты на животных моделируют острую алкогольную интоксикацию, а изменения кишечной микробиоты соответствующие этиопатогенезу развития хронической алкоголизации организма, необходимые для диагностики и лечения алкогольобусловленной патологии не изучены. Поэтому актуальность докторской диссертации Кнышовой Лилии Петровны, посвященная изысканию и изучению состояния микробиоты кишечника на фоне хронической алкогольной интоксикации в эксперименте, не вызывает сомнений.

### **Научная и практическая ценность докторской диссертации**

В проведенном докторском диссертационном исследовании представлены приоритетные научные результаты, имеющие важное фундаментальное и прикладное значение.

На основании экспериментальных данных при моделировании хронической алкоголизации, разработана методика и сформулированы объективные критерии, позволяющей оценить достоверность воспроизведения хронической алкоголизации и определить срок начала проведения клинико-лабораторных исследований.

Впервые на основании комплексного микробиологического исследования, включающего оценку состояния сахаролитической и протеолитической

микрофлоры, дана детальная характеристика количественных изменений состава микробиоты кишечника у крыс, подвергнутых хронической алкоголизации.

В процессе достижения хронизации процесса алкоголизации экспериментальных животных выявлены периоды и динамика изменений микробиологических показателей при экспериментальном воспроизведении хронической алкоголизации. При сравнительном анализе количественных изменений состава микробиоты кишечника выявлено сокращение сахаролитической микробиоты на 2–4 порядка.

Впервые при воздействии хронической алкогольной интоксикации выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между содержанием сахаролитической микробиоты и плазменными концентрациями провоспалительных цитокинов, указывающие на связь дисбиотических нарушений с системным воспалительным ответом при эндогенной интоксикации.

Впервые при анализе клинико-экспериментальных данных выявлены параллели изменения микробиологических и лабораторных показателей у лиц с установленным диагнозом хронической алкогольной интоксикации, заключающиеся в увеличении продукции провоспалительных цитокинов по мере сокращения сахаролитической микробиоты.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Используемые в работе методические подходы адекватны поставленным целям и задачам исследования. В диссертационной работе Кнышовой Л. П. применен комплекс как классических, так и современных микробиологических, биохимических, иммунологических методов, дополняющих друг друга.

Работу отличает набор иммунобиохимических маркеров, позволяющих подтвердить достижение хронизации процесса алкоголизации перед началом

микробиологических исследований. В работе использованы самцы крыс линии Вистар, в каждой экспериментальной группе число животных достаточно с точки зрения биоэтики, а также получения достоверных результатов. При работе с экспериментальными животными использованы современные методы, согласно руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева, с соблюдением Международных рекомендаций «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). С учетом вариабельности полученных показателей автором обоснованно использованы как параметрические, так и непараметрические методы статистики. Для сравнения двух выборок, распределение которых отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. При большем количестве групп данных, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли однофакторный дисперсионный анализ с пост-хок тестом Ньюмена-Кеулса. Для множественных сравнений данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Краскела-Уолиса с постобработкой тестом Данна. Все это позволяет считать полученные автором результаты достоверными.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 129 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 21 рисунком, 7 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), главы материалы и методы (глава II), экспериментальной части (глава III), результатов клинических наблюдений (глава IV), обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы, включающего 210 источников, в том числе 58 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, степень разработанности темы, четкие цель и задачи, научную новизну исследования, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень

достоверности и апробация результатов, публикации по теме работы, внедрение результатов исследования, личный вклад автора.

Представлены результаты разработки экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации, определения объективных критериев эффективности экспериментального воспроизведения алкоголизации организма животного. Проведена оценка динамики изменений микробиологических показателей на фоне хронической алкогольной интоксикации организма крыс. Осужден анализ полученных данных на наличие взаимосвязей между сокращением представителей сахаролитической микробиоты и плазменными концентрациями провоспалительных цитокинов. Описаны и проиллюстрированы результаты клинико-экспериментального изучения изменения кишечной микробиоты и лабораторных показателей иммунной системы у экспериментальных животных и лиц с установленным диагнозом хронической алкогольной интоксикации. Диссертация завершается 8 достоверными выводами, основанными на полученных результатах.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством графиков и таблиц. Автореферат и публикации полностью отражают основные положения диссертации.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Результаты исследования доложены на 10 всероссийских и международных конференциях.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Теоретическая значимость данного исследования заключается в его фундаментальности, так как полученные в работе результаты расширяют

представления о взаимосвязи дисбиотических нарушений кишечника на фоне хронической алкоголизации организма с нарушениями в метаболизме и как следствие отягощению патологического процесса. Результаты данного исследования имеют значение для клинической микробиологии, патологической анатомии, экспериментальной биологии, экспериментальной патологии, токсикологии.

Основные результаты работы использованы в учебном процессе на кафедрах: микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом клинической микробиологии; патофизиологии, клинической патофизиологии; фундаментальной медицины и биологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в цикле усовершенствования врачей КЛД на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом клинической лабораторной диагностики ФУВ ВолгГМУ. Результаты проведенного исследования внедрены в научную работу в ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», «Научно-исследовательский институт фармакологии ВолгГМУ», ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» ФМБА России.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Предложенный автором способ моделирования экспериментальной хронической алкогольной интоксикации может быть использован при проведении научно-исследовательских работ по изучению алкогольобусловленной патологии, а также при разработке фармакологических препаратов направленного действия.

Полученные в диссертационной работе результаты микробиологического исследования, а также сформулированные на их основе выводы могут быть применены для дальнейшего глубокого изучения в клинике и разработки схем лечения и реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

Полученные данные можно использовать в учебном процессе для преподавания микробиологии, патофизиологии, клинической лабораторной

диагностики в высших медицинских учебных заведениях, а также циклов повышения квалификации и тематических семинарах.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 15 публикациях, в том числе в 4 статьях в изданиях ВАК РФ и 1 патенте на изобретение.

### **Замечания к работе**

1. Выводы в полном объеме отражают результаты исследования, однако они перегружены цифровыми показателями и включают оценку статистической значимости их различий, что затрудняет восприятие.
2. Исследование содержит большое количество грамматических и стилистических ошибок.
3. Список сокращений не включает все использованные в тексте.
4. В таблице 1 в подразделе «Эндокринная система» следует вынести «Нарушения менструального цикла» как отдельный пункт, не относящийся к пункту «Феминизация»
5. В диссертационной работе нарушена сквозная нумерация рисунков.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают теоретической и практической ценности диссертационной работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Л. П. Кнышовой «Состояние микробиоты кишечника на фоне хронической алкогольной интоксикации (Экспериментальное исследование)», выполненная под руководством д. м. н., профессора Анатолия Трофимовича Яковлева и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, является научно-квалифицированной работой и содержит решение актуальной научной задачи – выявление взаимосвязи дисбиотических нарушений при хронической алкогольной интоксикации с метаболическими расстройствами в организме. Результаты работы имеют большое значение как для клинической

микробиологии, так и для патологической анатомии, экспериментальной биологии, экспериментальной патологии и токсикологии. По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню выполнения, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель Кнышова Лилия Петровна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиологи.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 30 от «29» августа 2018 г.).

Заведующий кафедрой микробиологии  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор Базиков / Базиков И. А./

355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: [postmaster@stgmu.ru](mailto:postmaster@stgmu.ru)      <http://stgmu.ru/>      Тел. 8(8652) 35-23-31

Подпись И.А. Базикова заверяю:  
Начальник управления правового  
Обеспечения и кадровой политики  
ФГБОУ ВО «Ставропольский  
государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



О.Н. Распопова

В диссертационный совет Д 208.008.06  
при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В аттестационное дело Кнышовой Лилии Петровны

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.
Фамилия, имя, отчество, ученое звание руководителя ведущей организации	Кошель Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор

#### Адрес ведущей организации

индекс	355017
объект	Российская Федерация
город	Ставрополь
улица	Мира
дом	310
телефон	8(8652) 35-23-31
e-mail	postmaster@stgmu.ru
Web-сайт	<a href="http://stgmu.ru/">http://stgmu.ru/</a>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Кнышова Лилия Петровна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Работы сотрудников ведущей организации по теме диссертации:

1. Бондарева, Н. И. Микробиоценоз толстого кишечника крыс при пероральном применении зооглеи *Medusomyces gysevii* (чайный гриб) [Текст] / Н. И. Бондарева, Л. Д. Тимченко, Е. В. Алиева, Ю. М. Добрыня, Н. И. Гандрабурова, С. И. Писков, Л. И. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 87-90.
2. Базиков И.А. Инновационный таргетный подход к лечению микозов/ И.А. Базиков // Проблемы медицинской микологии – Т. 19(2). –2017. – 36-37 с.
3. Алиева, Е. В. Микробиологический мониторинг возбудителей заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре [Текст] / Е. В. Алиева, И. А. Подсвиррова, Ю. В. Первушин, Е. С. Лихачева. //Учебное пособие для врачей-бактериологов. – Ставрополь. – 2016.
4. Базиков И.А. Новый антимикробный гель с ниосомами кремнийорганической природы/ И.А. Базиков// Журнал Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17. №2 с. 41.
5. Базиков И.А. Сравнительная характеристика методов лечения хронических периодонтитов с применением антибактериальной фотодинамической терапии и препарата Calasept / И.А. Базиков, К.Г. Караков, Хачатурян Э.Э., Е.Г. Бабаян, К.С. Гандылян// Медицинский Вестник Северного Кавказа. Ставрополь, 2015 г. Т. 10. №3. С. 242-245.
6. Алиева, Е. В. Бактериологические исследования в лечебно-диагностическом процессе [Текст] / Е. В. Алиева, Ю. В. Первушин, А. В. Коваленко // В сборнике: Актуальные вопросы гериатрии. Материалы V межрегиональной научно-практической гериатрической конференции на Северном Кавказе. – 2014. – С. 140-142.
7. Базиков И.А., Оценка микробиологического статуса у детей с аномалиями зубочелюстной системы по результатам бактериологических и молекулярно-генетических исследований/ И.А.Базиков, Д.А. Доменюк, В.А. Зеленский, А.Г. Карслиева// Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. Т. 9. № 4. С. 344–348.
8. Bazikov I., Antibacterial activity of plant extracts in niosomal and different forms for akne treatment/I. Bazikov, E. Khatkov// The Second European Conference on Biology and Medical Sciences, Vienna, Austria, 15August, 2014, P. 50–55.

9. Bazikov I., Study of efficiency of the antimicrobial niosomal gel for acne treatment/  
I. Bazikov, E. Khatkov// The Second European Conference on Biology and Medical  
Sciences, Vienna, Austria, 15 August, 2014, P. 122–128.
10. Алиева, Е. В. Проблемы развития клинической микробиологии [Текст] / Е. В.  
Алиева, В. А. Батурина // Лаборатория. – 2011. – № 2. – С. 14.

Проректор по научной и инновационной работе  
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,  
д. м. н.

Щетинин Е. В.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

