

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 октября 2020 года № 7

О присуждении Зольниковой Оксане Юрьевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» в виде рукописи по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни принята к защите 14 июля 2020 г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0457 от 28.05.2020г.).

Зольникова Оксана Юрьевна, 1973 года рождения, в 1997 году с отличием окончила Московскую медицинскую академию имени И.М.Сеченова, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* на основе антибиотиков макролидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки» защитила в 2002 году в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова.

С 2007 года соискатель Зольникова Оксана Юрьевна работает доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

– академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ивашкин Владимир Трофимович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Минздрава России, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой;
- Курбачева Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующая отделением бронхиальной астмы;

- Минушкин Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Самсоновым Алексеем Андреевичем, профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии указала, что диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, Ивашкина Владимира Трофимовича и представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научной проблемы: установить значение микробиоты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в патогенезе бронхиальной астмы, разработать критерии диагностики изменений микробиоты и показания для ее коррекции, доказать взаимосвязь микробиоты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, оценить эффект коррекции состава кишечной микробиоты в составе комплексной терапии на течение бронхиальной астмы. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны полностью соответствует требованиям п.15 "Положения о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, руководителя эндоскопического отделения ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, г. Москва -Хрусталева Марины Валерьевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г.Москва - Заборовой Виктории Александровны; доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г.Москва - Джигладзе Теи Амирановны; доктора медицинских наук, профессора кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г.Москва- Буеверова Алексея Олеговича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных

направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 57 опубликованных работ, 25 из них по теме диссертации, общим объемом 6,7 печатных листа, 20 статьей в рецензируемых научных изданиях, (из них 7 публикаций также индексируется в базах Scopus, Web of Science), 5 публикаций в международных изданиях, индексируемых в базах Scopus, Web of Science.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Поцхверашвили Н.Д., **Зольникова О.Ю.**, Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Седова А.В., Буеверова Е.Л. Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** - 2018. –Т. 28, №4. – С. 47 – 54.
2. Ivashkin V., **Zolnikova O.**, Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., Sedova A., Bueverova E. A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. // **Clinics and Practice.** – 2019. -N 9. – P. 18 – 22.
3. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Гуватова З.Г., Трухманов А.С., Кокина Н.И., Ивашкин В.Т. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. // **Терапевтический архив.**- 2020.-№1.-С.56 – 60.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научно-обоснованная концепция диагностики изменений микробиоты у пациентов с бронхиальной астмой, оценки эффективности ее коррекции в составе терапии бронхиальной астмы на основании анализа результатов молекулярно-генетического типирования

бактерий, бактериальных метаболитов и сопоставления с клинико-лабораторными данными.

Доказано, что комплексное исследование микробиоты (секвенирование 16s РНК, определение короткоцепочечных жирных кислот, выявление синдрома избыточного бактериального роста) позволяет точно выявить изменение качественного и количественного состава микробиоты, определить необходимость ее коррекции.

Выявлены значимые различия в составе кишечной микробиоты у пациентов с бронхиальной астмой и группы контроля. Увеличение типа *Proteobacteria* ($p < 0,01$) и корреляционная зависимость содержания *Anaerostipes* и *Faecalibacterium* с длительностью заболевания ($r_s = -0,28; -0,29$), повышением уровня эозинофилов крови ($r_s = -0,45, -0,25$) и мокроты ($r_s = -0,45$), увеличением общего IgE ($r_s = 0,26; 0,29$), ухудшением вентиляционной функции легких ($r_s = 0,24$).

Доказано, что нарушение состава микробиоты в виде синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), чаще встречается ($p < 0,05$) у больных с atopической бронхиальной астмой и служит фактором утяжеляющим течение заболевания. Установлены различия на уровне класса-порядка-семейства-рода бактерий в зависимости от СИБР статуса и фенотипа бронхиальной астмы ($p < 0,05$).

Продемонстрирована важность и значимость определения короткоцепочечных жирных кислот, с целью выявления метаболической активности бактерий, что приобретает особую ценность при оценке адекватности проводимой терапии, модулирующей состав микробиоты.

Установлены различия в составе орофарингеального биотопа - внутри бактериальных типов *Firmicutes* ($p < 0,05$), *Bacteroidetes* ($p < 0,05$), *Fusobacteria* ($p < 0,05$). Доказана связь снижения содержания отдельных бактерий микробиоты орофарингеальной зоны и клинико-лабораторных проявлений бронхиальной астмы.

Установлено, что назначение в составе комплексной терапии пациентам с бронхиальной астмой препаратов, модулирующих состав микробиоты, способствует повышению эффективности лечения основного заболевания, в том числе, снижая частоту госпитализаций в последующий год наблюдения, увеличения количества короткоцепочечных жирных кислот и нормализации их спектра ($p < 0,05$).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании комплексного клинико-лабораторного, инструментального и молекулярного исследования раскрыты новые аспекты патогенеза бронхиальной астмы.

В результате анализа молекулярных методов идентификации бактерий охарактеризован состав микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны у пациентов с atopической и неатопической бронхиальной астмой. Сопоставлен бактериальный спектр обоих биотопов и их взаимозависимость с проявлениями заболевания. Установленные закономерности изменений микробиоты расширяют научные представления о роли микробиоты человека в развитии социально-значимых заболеваний и должны учитываться при обследовании и лечении пациентов.

Определена информационная ценность идентификации бактериальных метаболитов, как для первичной диагностики дисбиоза, так и для контроля эффективности лечения.

Автором проведен сравнительный анализ эффективности назначения в комплексной терапии **бронхиальной астмы** препаратов, влияющих на состав микрофлоры (антибактериального препарата и мультиштаммовых пробиотиков).

Применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс современных методов клинического, лабораторного, инструментального обследования, в том числе молекулярно-генетического анализа, а так же конкретные методы статистической обработки данных.

Установлено, что по ряду полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику пульмонологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2, используются в учебной и методической работе со студентами и курсантами на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования в учебном процессе высших медицинских учебных заведений и в специализированной клинической практике на уровне областных и федеральных учреждений практического здравоохранения для повышения эффективности лечения пациентов с бронхиальной астмой.

Определена перспектива использования полученных результатов для осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов. Полученные в работе данные открывают перспективы дальнейших исследований, в том числе, направленных на разработку новых диагностических методик оценки риска, диагностики, лечения и прогноза социально-значимых заболеваний органов дыхания.

Проведена модернизация существующего алгоритма диагностики и мониторинга течения бронхиальной астмы. Доказана целесообразность использования предложенного лабораторного комплекса для оценки характера изменений микробиоты и необходимости ее коррекции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются

основные разделы, оно характеризуется большим количеством объектов исследования (197 пациентов). В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные, сертифицированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России. Использованные методики применялись в соответствии с поставленными в исследовании задачами.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно и решены с применением современных методов статистического подсчета, анализом современной российской и зарубежной научной литературы (259 источника). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, результаты статистической обработки. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Основные материалы диссертации достаточно полно изложены в 25 публикациях, в том числе 20 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 7 публикаций также индексируются в базах Scopus и Web of Science; 5 публикаций в международных изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик,

сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 27 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Зольниковой Оксане Юрьевне ученую степень доктора медицинских наук.

Председатель

диссертационного совета

Ших Евгения Валерьевна

Ученый секретарь

диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич



«29» октября 2020 года