

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГАУ «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр здоровья детей»

Минздрава России  
д.м.н., профессор



Фисенко А.П.

«22» февраля 2023 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Юдиной Юлии Владимировны на тему: «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### Актуальность темы выполненной работы

Проблема атопического дерматита приобретает в последние годы все большее медико-социальное значение, так как отмечается неуклонный рост заболевания.

Распространенность симптомов атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации составила от 6,2 до 15,5%, по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC

(International Study of Asthma and Allergy in Childhood - Международное исследование астмы и аллергии у детей).

Кишечная микробиота оказывает огромное влияние на состояние иммунной системы, а также формирование иммунной толерантности к большому количеству комменсальных бактерий (M. Costalunga, et al, 2014; A. Laigaard, et al, 2020). Установлено, что нарушение состава кишечного микробиоценоза может быть причиной возникновения аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) (V. Di Pilato et al, 2016; И.В. Николаева и др., 2018; Ю.В. Юдина и др., 2021). Таким образом, микробиота является одним из ключевых аспектов в модуляции иммунного ответа, с ее помощью можно объяснить факторы, определяющие аллергизацию детей.

В последнее время роль гастроинтестинальной микробиоты и ее связь с атопическим дерматитом приобретает особый научный интерес. Доказано, что видовой состав кишечной микробиоты у детей, страдающих атопическим дерматитом, отличается от состава кишечной микрофлоры у здоровых детей (G. Ianaro, et al, 2015; I.V. Saltykova et al, 2016; О.В. Максимова и др., 2014; Г.И. Смирнова и др., 2015; Ю.В. Юдина и др., 2021).

В иностранной литературе имеется немало данных об изменении спектра микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом, установленные путем молекулярно-генетических методов исследования (16S секвенирование). Выявлено снижение микробного разнообразия, а также преобладание микроорганизмов *Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Desulfovibrio*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Rhizobium*, *Enterobacter*, *Proteobacteria* и *Clostridium* у детей с атопическим дерматитом (H. Zheng et al, 2013; C.C. Chen et al, 2016; H. Zheng, et al, 2016; Wopereis H et al, 2018; P. Dong et al, 2018; Marrs T et al, 2021).

С внедрением молекулярно-генетических методов исследования стало известно, что спектр микроорганизмов кишечной микробиоты значительно

шире. Метод 16S-секвенирования позволяет достаточно точно определить таксономическое положение микроорганизма, не требует строгих условий сбора, транспортировки и длительного времени исполнения. В результате имеется возможность подробно изучить спектр микроорганизмов кишечника, а также выявить их связь с развитием различных заболеваний. Стоит отметить, что на территории РФ исследований микробиоты кишечника у детей с АД до настоящего времени не проводилось.

Актуальность диссертационной работы Юдиной Ю.В., определяется широким распространением заболевания, а также низкой диагностической ценностью традиционных методов исследования для характеристики микробиоты кишечника, поскольку большинство членов сообщества являются анаэробами, и представляют значительную трудность в диагностике *in vitro*. Это диктует необходимость поиска новых способов решения проблемы, в частности - внедрение современных методов диагностики.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование Юдиной Юлии Владимировны посвящено особенностям микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и соответствует шифру специальностей: 3.1.21. Педиатрия, пунктам 1, 2, 3 и 3.2.7. Аллергология и иммунология, а именно пунктам 5 и 6.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в России определён таксономический состав микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом возрастной группы 1г - 5 лет (включительно) методом секвенирования бактериальных генов 16S рНК. Впервые изучены особенности кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста, клинического течения, а также тяжести заболевания. Проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и условно-здоровых детей.

Впервые установлены корреляционные связи бактерий кишечной микрофлоры с анамнестическими и клинико - лабораторными данными;

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Практическая значимость исследования обоснована широким распространением и неуклонным ростом заболеваемости атопическим дерматитом, а также низкой диагностической ценностью традиционных методов исследования для характеристики микробиоты кишечника.

Полученные данные о спектре микробных сообществ у детей с атопическим дерматитом, вносят существенный вклад в понимание патогенеза заболевания.

Установленный таксономический состав кишечной микробиоты несомненно окажет помощь врачам первичного звена при выборе терапии пациентам с атопическим дерматитом.

Для практического здравоохранения результаты о спектре микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом могут быть полезны для создания ПЦР диагностики.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора весьма высокий. Это заключается в постановке цели и задач данной работы, разработке адекватных методологических подходов к проведению исследования, наборе материала, самостоятельном проведении и интерпретации результатов исследований, участии в статистической обработке материала, формулировании выводов, корректном оформлении диссертации и автореферата.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационной работы Юдиной Юлии Владимировны, полученных в ходе исследования, определяется большим объемом данных клинического и лабораторного исследования,

использованием современных высокотехнологичных методик. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

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

Изменение таксономического состава микробиоты кишечника несомненно является значимым фактором в развитии и течении атопического дерматита. Применение традиционных методов исследования по изучению таксономического состава кишечника является малоинформативным и не обладает диагностической ценностью. Использование метода секвенирования бактериальных генов 16S рРНК позволит произвести дифференцированный подход к коррекции микробного пейзажа.

Полученные в процессе работы данные и сформулированные Юдиной Ю.В. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области.

### **Публикации по теме исследования**

По результатам диссертационного исследования Юдиной Ю.В. опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 5 статей, индексируемых в базе SCOPUS), 1 статья в иных изданиях.

### **Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертация Юдиной Юлии Владимировны изложена на 130 страницах машинописного текста и представляет собой завершенный научный труд. Работа включает: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы,

результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Список литературы содержит 195 источников (23 отечественных и 172 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 26 рисунками, содержит 1 схему.

**Во введении** обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, представлены результаты апробации материалов исследования, указан личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

**В первой главе** представлен обзор отечественной и зарубежной литературы посвященный функциям кишечной микробиоты, ее составу, методам исследования, а также проблеме атопического дерматита.

**Во второй главе** продемонстрированы материалы и методы диссертационной работы, дизайн исследования, подробная характеристика пациентов, а именно проведен анализ клинико - анамнестических данных, лабораторных методов исследования, выполнено описание молекулярно - генетического метода. В данной главе также представлены современные методы статистической обработки данных.

**В третьей главе** описаны результаты, проделанной автором работы. Впервые на территории РФ установлен спектр микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом 1 года – 5 лет методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. Кроме того, выявлены различия в таксономическом составе кишечника детей с атопическим дерматитом в зависимости от клинического течения заболевания, а также возраста. Помимо этого, проведен сравнительный анализ спектра микробиоты кишечника пациентов с атопическим дерматитом и лиц контрольной группы, который показал множество различий в численности бактерий. Вместе с тем, установлено множество разнонаправленных корреляционных связей разной

силы таксономического состава бактерий микробиоты кишечника с анамнезом и клинико - лабораторными данными.

**В четвертой главе** имеет место обсуждение полученных результатов, а также сопоставление результатов собственного исследования с данными других авторов.

В заключении подведены итоги проделанной работы, подчеркнута важность и значимость данного исследования.

Завершают работу общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Проведенное автором исследование имеет существенное значение для практического здравоохранения. Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором экспериментальных данных и теоретических положений. Диссертантом четко сформулированы и профессионально грамотно решены все поставленные в диссертационной работе задачи, убедительно и достоверно изложены полученные результаты. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации Юдиной Ю.В. нет, работа заслуживает положительной оценки несмотря на некоторые стилистические неточности и опечатки.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Юдиной Юлии Владимировны на тему: «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям

п.16 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Юдина Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Отзыв на диссертационную работу Юдиной Юлии Владимировны заслушан и утвержден на заседании Проблемной комиссии по Педиатрии Федерального Государственного Автономного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации 17.02.2023г, протокол №54.

Заместитель директора ФГАУ "НМИЦ  
здоровья детей" Минздрава России  
по научной работе,  
доктор медицинских наук

Макарова Светлана Геннадиевна

Подпись Макаровой Светланы Геннадиевны заверяю

Ученый секретарь  
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук

Тимофеева Анна Георгиевна



Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор - доктор медицинских наук, профессор Фисенко Андрей Петрович (119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, +7(499) 134-30-83; e-mail: director@nczd.ru).