

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/135-2023

решение диссертационного совета от 24 октября 2023 года № 18

О присуждении Фадеевой Марии Вадимовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса», в виде рукописи по специальности 3.1.18. Внутренние болезни принята к защите 27 июня 2023 года, протокол № 14/3 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 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 № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Фадеева Мария Вадимовна 1991 года рождения в 2014 году с отличием окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2019 году окончила очную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2018 года работает врачом-кардиологом кардиологического отделения Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первый

Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет) по настоящее время.

Диссертация «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ивашкин Владимир Трофимович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Лоранская Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтический факультет, декан факультета; кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой;
- Карпов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени

академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ангиологии, руководитель – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Юрневым Георгием Леонидовичем – профессором кафедры внутренних болезней и гастроэнтерологии указала, что диссертационная работа Фадеевой Марии Вадимовны на тему «Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по уточнению взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью, микробным составом кишечника и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни, что 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 Фадеева Мария Вадимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, общим объёмом 1,9 печатных листа в том числе 2 научные статьи 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; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования (обзорные статьи, в том числе 1 статья в зарубежном в издании, индексируемом в международной базе Scopus).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Фадеева, М.В.** Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка / **Фадеева М.В.,** Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 3. – с. 38-48. , **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией / **Фадеева М.В.,** Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30. – № 2. – с. 35-44., **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
3. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., **Фадеева М.В.,** Ульянин А.И. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 3. – с. 68-85. **Оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Напалкова Дмитрия Александровича; доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России, профессора кафедры госпитальной терапии ФГБВО ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург – Гордиенко Александра Волеславовича.

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации» г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области кардиологии, гастроэнтерологии, терапии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и кишечной микробиоте.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией встречается значительно чаще, чем у пациентов с кардиальной патологией без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сердечной недостаточности.

Оценены особенности клинического течения СИБР при сердечной недостаточности, его влияние на течение ХСН.

Доказана связь синдрома избыточного бактериального роста при ХСН с повышением уровня воспалительного маркера С-реактивного белка и риском развития желудочковых нарушений ритма.

Создана модель эффективного применения знаний, разработаны рекомендации. В частности, обоснована клиническая необходимость и определены показания для скринингового проведения водородного дыхательного теста с лактулозой для диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с ХСН.

Определены особенности состава кишечной микробиоты при ХСН и роль отдельных бактериальных таксонов в клиническом течении ХСН.

Оценена роль СИБР в формировании качественных изменений кишечной микробиоты при хронической сердечной недостаточности.

Доказано, что для состава кишечной микробиоты пациентов с ХСН и синдромом избыточного бактериального роста характерно снижение пропорции семейства *Verrucosporiaceae*, представители которого участвуют в восстановлении барьерной функции стенки кишки и в снижении уровня системного воспаления.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

По результатам проведенного исследования были получены новые данные о влиянии кишечной микробиоты на течение хронической сердечной недостаточности, что вносит вклад в понимание патогенеза заболевания.

Установлено, что у 60 % пациентов с ХСН синдром избыточного бактериального роста протекает без клинических симптомов. С учетом этого определены показания для скрининговой неинвазивной оценки состояния микробиоты с применением водородного дыхательного теста при ХСН.

Получены данные о повышении риска развития желудочковых нарушений ритма при СИБР.

Изучены изменения в составе кишечной микробиоты при ХСН и СИБР и их взаимосвязь с особенностями клинического течения заболевания. Выявлены корреляции между уровнем маркера NT-proBNP, показателями воспалительных маркеров, параметрами сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии, нарушениями сердечного ритма и количественными изменениями в составе кишечной микробиоты на уровне типов, классов, порядков и семейств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Доказана необходимость скрининговой диагностики нарушений состава кишечной микрофлоры, являющихся одной из возможных причин повышения воспалительных маркеров и развития желудочковых нарушений ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и в лечебно-диагностический процесс кардиологического отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Полученные результаты обосновывают необходимость внедрения в практическое здравоохранение скрининга изменений кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а в также могут быть использованы в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях при изучении дисциплины «Внутренние болезни».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея базируется на обобщении передового опыта, анализе доступной научной и патентной информации об особенностях кишечной микробиоты

при хронической сердечной недостаточности и определяется необходимостью создания алгоритма скринингового определения данной патологии.

Теория основана на поиске корреляционных связей между качественными и количественными изменениями кишечной микрофлоры и особенностями течения хронической сердечной недостаточности, основывается на известных, проверенных данных и фактах, согласуется с ранее опубликованными данными по теме диссертации и смежным отраслям.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключений.

Проведено эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ, водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста с применением аппарата Gastrolyzer («Bedfont», Великобритания) согласно современным клиническим рекомендациям, выполнено секвенирование 16S рибосомальной РНК на приборе MiSeq (Illumina, США) для исследования микробиоценоза кишечника в образцах кала).

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике. Установлено, что по некоторым аспектам выполненной работы предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, определены цели и задачи научной работы. Диссертантом проводился набор пациентов, обработка данных анамнеза, осмотр и анализ имеющихся лабораторно-инструментальных показателей. Автором лично проводился водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Диссертант также проводил интерпретацию результатов секвенирования 16S рибосомальной РНК микробиоты кишечника,

статистическую обработку данных, анализ полученных результатов. Интерпретация полученных данных представлена автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Фадеева Мария Вадимовна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения: в том числе по вопросам о клинической характеристике пациентов с хронической сердечной недостаточности, практической значимости полученных результатов.

На заседании 24 октября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оценке изменений кишечной микробиоты как фактора риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности и обоснования необходимости коррекции изменений микробиоты у больных с ХСН, присудить Фадеевой Марии Вадимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за

присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет,
недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» октября 2023 года