

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук (14.03.09), профессора Курбачевой Оксаны Михайловны на диссертацию Зольниковой Оксаны Юрьевны на тему «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Бронхиальная астма, несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в плане диагностики, тактики ведения и лечения пациентов, продолжает оставаться в центре внимания практикующих врачей, как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. Причиной этому служит возрастающая во всем мире заболеваемость бронхиальной астмой и не очень высокая эффективность ее лечения у значительного числа больных. Во многом это является результатом сложных патогенетических звеньев заболевания, некоторые из которых по-прежнему недостаточно изучены. В последние годы была показана важная роль естественной микробиоты человека в развитии ряда социально-значимых заболеваний внутренних органов. В частности, было установлено, что изменения микробиоты могут способствовать нарушению иммунологической толерантности организма с формированием IgE-опосредованного иммунного ответа. В то же время, конкретное участие кишечной и дыхательной микробиоты в развитии бронхиальной астмы, а так же их влияние на клинические и функциональные особенности данного заболевания остается недостаточно изученным.

Выбранная автором тема диссертационного исследования по изучению роли микробиоты желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей в патогенезе бронхиальной астмы и определении особенностей ее клинических проявлений, а также оценке влияния коррекции кишечной микрофлоры на

течение заболевания представляется новым и актуальным направлением в изучении бронхиальной астмы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, заключений.

Научные положения выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Зольниковой О.Ю., обоснованы большим количеством включенных в исследование больных – 197 человек, а так же использованием современных высокоинформативных методов диагностики. Объективность полученных результатов опирается на комплексный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных. Высокую доказательность представленных заключений обеспечивают высокоинформативные методы статистической обработки полученных данных с использованием современной статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В работе использовались непараметрические статистические методы и рассчитывались коэффициенты корреляции.

Автор хорошо аргументирует выявленные закономерности, проводит их критический анализ и параллели с данными отечественных и зарубежных исследователей. Выносимые на защиту положения логично обоснованы, адекватны поставленным целям и задачам.

Выводы закономерно вытекают из основных научных положений диссертационной работы, обоснованы достоверными данными, имеют важное научное и практическое значение. Основные результаты исследования неоднократно были представлены на крупных научных медицинских конференциях, опубликованы в ведущих российских и зарубежных изданиях.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы О.Ю. Зольниковой определяется отсутствием в России и за рубежом комплексных

сравнительных исследований по изучению микробиоты двух биотопов и метаболической ее активности у пациентов с бронхиальной астмой.

Впервые охарактеризован состав микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны у пациентов с бронхиальной астмой, продемонстрирована важность и значимость определения количества и спектра короткоцепочечных жирных кислот у лиц, страдающих бронхиальной астмой.

Диссертантом впервые проводилось исследование взаимосвязи изменений доли бактерий в микробиоте кишечника и орофарингеальной зоне, изменение бактериального метаболизма с клинико-лабораторными показателями бронхиальной астмы, что позволило автору исследования установить несомненную связь микробиоты с патогенетическими механизмами бронхиальной астмы. Впервые проведен сравнительный анализ эффективности назначения в комплексной терапии БА препаратов, влияющих на состав микрофлоры (антибактериального препарата и мультиштаммовых пробиотиков).

Значимость для науки и практики

В диссертационном исследовании представлен комплексный анализ состояния микробиоты у пациентов с atopическим и неatopическим фенотипом бронхиальной астмы.

Полученные результаты расширяют наши представления о закономерностях изменений в составе и метаболизме микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны, и в целом приносят новое понимание роли и значения микробиоты в патогенезе бронхиальной астмы.

Автор убедительно показала корреляционные связи измененного бактериального спектра и метаболитов с основными клинико-лабораторными проявлениями различных фенотипов бронхиальной астмы (уровень общего Ig E, эозинофилов мокроты и крови, значениями ОФВ1). Подтверждена

обоснованность применения местнодействующего антибактериального препарата (рифаксими́на) с последующим назначением мультиштаммовых пробиотиков, улучшающих результаты лечения больных с бронхиальной астмой. Знание современных особенностей изучения микробиоты человека должны учитываться при обследовании пациентов, страдающих бронхиальной астмой, с целью своевременного выявления изменений микробиоты и их коррекции, что в конечном итоге направлено на улучшение прогноза заболевания.

Полученные данные, несомненно, могут быть использованы в научно-педагогическом процессе медицинских образовательных учреждений высшего и постдипломного образования, а так же в повседневной работе практических врачей.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, глав материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений. Работа иллюстрирована таблицами, схемами и рисунками, содержит подробно проанализированные клинические наблюдения, что делает изложенный материал более наглядным и доступным. Замечаний к оформлению диссертации нет.

Во введение диссертационной работы представлены актуальность проблемы, научная новизна, четко сформулированы цели и задачи работы и ее практическая ценность.

В обзоре литературы на основании изучения 254 литературных источников (39 отечественных и 229 зарубежных, опубликованных в период 2003-2019г), диссертант достаточно полно отражает современные представления по изучаемой проблеме. Автор останавливается на результатах, посвящённых микробиоте кишечника и ее роли в поддержании

иммунного ответа человека, обсуждаются новейшие данные по изучению микробиоты респираторного тракта, рассматривается взаимодействие двух микробиотных локусов между собой. Особое внимание уделено анализу данных литературы по применению пробиотиков в комплексной терапии заболеваний бронхолегочной системы и бронхиальной астмы, в частности.

Вторая глава посвящена клинической характеристике 197 пациентов, включенных в исследование, проходивших лечение в отделении пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Необходимо подчеркнуть тщательность верификации диагноза бронхиальной астмы, ее формы и тяжести течения в соответствии с современными подходами. Представлена подробная характеристика контрольной группы, состоящей из 42 клинически здоровых добровольцев. Для оценки состава микробиоты применялись такие методы исследования, как водородный дыхательный тест с лактулозой, секвенирование гена 16S рибосомальной РНК, газожидкостной хроматографический анализ. Многообразие и высокая информативность применявшихся методик позволили автору получить результаты, имеющие большое научное и практическое значение.

В главах, посвященных результатам собственных исследований (третья-седьмая), автор приводит сравнительное исследование состава кишечной микробиоты у пациентов бронхиальной астмой и группы контроля. Подробно проанализирован состав кишечной микробиоты на разных таксономических уровнях. Выявлены статистически значимые различия, проявляющиеся у пациентов с астмой увеличением содержания *Proteobacteria* ($p < 0,01$), и снижением доли ряда микроорганизмов типа *Firmicutes* (*Faecalibacterium* и *Anaerostipes*, $p < 0,05$) и типа *Bacteroidetes* (*Alistipes*, $p < 0,05$), ответственных за продукцию короткоцепочечных жирных кислот. Автором оцениваются и

иммунного ответа человека, обсуждаются новейшие данные по изучению микробиоты респираторного тракта, рассматривается взаимодействие двух микробиотных локусов между собой. Особое внимание уделено анализу данных литературы по применению пробиотиков в комплексной терапии заболеваний бронхолегочной системы и бронхиальной астмы, в частности.

Вторая глава посвящена клинической характеристике 197 пациентов, включенных в исследование, проходивших лечение в отделении пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Необходимо подчеркнуть тщательность верификации диагноза бронхиальной астмы, ее формы и тяжести течения в соответствии с современными подходами. Представлена подробная характеристика контрольной группы, состоящей из 42 клинически здоровых добровольцев. Для оценки состава микробиоты применялись такие методы исследования, как водородный дыхательный тест с лактулозой, секвенирование гена 16S рибосомальной РНК, газожидкостной хроматографический анализ. Многообразие и высокая информативность применявшихся методик позволили автору получить результаты, имеющие большое научное и практическое значение.

В главах, посвященных результатам собственных исследований (третья-седьмая), автор приводит сравнительное исследование состава кишечной микробиоты у пациентов бронхиальной астмой и группы контроля. Подробно проанализирован состав кишечной микробиоты на разных таксономических уровнях. Выявлены статистически значимые различия, проявляющиеся у пациентов с астмой увеличением содержания *Proteobacteria* ($p < 0,01$), и снижением доли ряда микроорганизмов типа *Firmicutes* (*Faecalibacterium* и *Anaerostipes*, $p < 0,05$) и типа *Bacteroidetes* (*Alistipes*, $p < 0,05$), ответственных за продукцию короткоцепочечных жирных кислот. Автором оцениваются и

интерпретируются индексы бактериального разнообразия кишечной микробиоты, проводится корреляционный анализ изменений состава бактерий с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, подтверждающие их взаимозависимость.

Анализ патогенетического и клинического значения нарушений состава микробиоты кишечника, проявляющийся синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, позволил сделать заключение о более частом выявлении СИБР у пациентов с atopическим фенотипом заболевания (67% vs 33%; $p=0,028$), а также связь СИБР с более выраженным иммунным ответом (высокими титрами общего IgE ($p < 0,01$), бо́льшим количеством эозинофилов мокроте ($p < 0,001$)) и более выраженным снижением объема форсированного выдоха за 1 сек. ($p < 0,01$).

Автором установлено значительное снижение количества короткоцепочечных жирных кислот, изменение их спектра и поляризация значений анаэробного индекса в зависимости от соотношения короткоцепочечных жирных кислот. Большой научный и практический интерес представляют выявленные корреляции низкой метаболической активности бактерий с высоким уровнем общего IgE, уровнем эозинофилов и выраженным снижением ОФВ₁.

В составе орофарингеальной микробиоты выявлены изменения типа бактерий Firmicutes ($p < 0,05$), Bacteroidetes ($p < 0,05$), Fusobacteria ($p < 0,05$). Снижение содержания отдельных микроорганизмов орофарингеального биотопа (типов Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria) у пациентов atopической бронхиальной астмой ассоциировано с длительностью заболевания, повышением уровня эозинофилов крови и мокроты, увеличением общего IgE, и снижением функции внешнего дыхания (уменьшение ОФВ₁). При неatopическом фенотипе заболевания определена

взаимосвязь с возрастом пациентов, длительностью анамнеза и снижением $ОФВ_1$.

Автором показано, что назначение в составе комплексной терапии пациентам с бронхиальной астмой препаратов, модулирующих состав микробиоты, способствовало нормализации иммунного ответа в виде снижения уровня общего иммуноглобулина Е ($p < 0,01$), улучшения вентиляционной функции легких ($ОФВ_1$), снижения частоты госпитализаций в последующий год наблюдения (с 2-3 раз в год до 1-2 раз). Добавление к терапии пробиотика способствовало увеличению количества короткоцепочечных жирных кислот, нормализации их спектра, нормализации анаэробного индекса и количества изокилот ($p < 0,05$).

Восьмая глава диссертации посвящена обобщению и анализу результатов собственного исследования, обсуждены основные положения диссертации.

Достоинством анализируемой диссертационной работы является комплексность исследования, сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных с оценкой их значимости.

Выводы диссертационного исследования отвечают на поставленные задачи и логично вытекают из материалов работы. Практические рекомендации конкретны и вооружают лечащих врачей новыми критериями диагностики состава микробиоты, ее метаболической активности и необходимости коррекции.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 25 научные работы, в том числе 20 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, из них 7 публикаций также индексируется в базах Scopus и Web of Science; 5 публикации в международных изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science.

Заключение

Диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема по определению роли микробиоты кишечника и респираторного тракта в патогенезе бронхиальной астмы, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней.

По своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» 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 Сеченовского университета от 31.01.2020г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук, профессор

(шифр специальности 14.03.09)

О.М. Курбачева

«17» 09 2020г



Контактные данные:

Курбачева Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор.

Место работы и должность: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующая отделением бронхиальной астмы

Индекс, почтовый адрес места работы:

115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24

Телефон: +7 (499) 618-08-00, Факс: +7 (499) 617-10-27

E-mail: kurbacheva@gmail.com

Подпись профессора Курбачевой О.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

ФМБА России



Власов А.А.