

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), профессора, заведующего кафедрой гастроэнтерологии, декана терапевтического факультета ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации Лоранской Ирины Дмитриевны на диссертационную работу Халаиджевой Ксении Николаевны «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ», представленную к защите в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.20, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) являются одной из актуальных проблем в связи с высокой распространенностью у лиц молодого возраста, значительным снижением качества жизни пациентов и их трудоспособности, частыми неудачами терапии. Генез данной патологии недостаточно изучен. В качестве потенциального фактора рассматривается увеличение кишечной проницаемости у пациентов с ФЗК по результатам биопсии при сравнении со здоровыми людьми.

Одним из главных достижений в понимании роли проницаемости кишечника для здоровья и болезней стало открытие зонулина - физиологического модулятора проницаемости. Наиболее мощными триггерами для секреции зонулина являются глютен и бактерии. Имеются данные об увеличении уровня зонулина при ФЗК, что может говорить об изменении кишечной проницаемости у данной группы пациентов.

Важным фактором, влияющим на состояние кишечного барьера, является микробиота. В связи с этим нарушение кишечного микробиоценоза играет важную роль в генезе дефекта межэпителиальных связей.

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микробиоты принадлежит пробиотикам. Они включены в клинические рекомендации лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

В связи с этим принципиально важным остается вопрос изучения роли нарушения кишечной проницаемости, состояния микробиоты при функциональных заболеваниях кишечника. Интерес вызывает и определение возможности коррекции уровня зонулина и, соответственно, кишечного

барьера у данной группы пациентов. В настоящее время в отечественной литературе имеются единичные научные исследования роли дефекта эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника и микробиоты в генезе ФЗК.

В связи с этим диссертационная работа К.Н.Халаиджевой, посвященная повышению эффективности лечения функциональных заболеваний кишечника, за счет коррекции пробиотическими препаратами повышенной экспрессии зонулина и микробиоты кишечника, является актуальной и клинически значимой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа К.Н.Халаиджевой включает достаточный объем клинического материала для подтверждения достоверности научных положений и выводов. Всего автором обследовано 108 пациентов с ФЗК: из них 53 с диагнозом синдром раздраженного кишечника, 28 с функциональной диареей и 27 с функциональным запором. Диагнозы установлены в соответствии с Римскими критериями IV, а также клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Осуществлялось комплексное обследование больных, включавшее клинические, лабораторные и инструментальные методы. Дизайн работы четко соответствовал цели и задачам исследования.

Оценка выраженности клинических проявлений и клинической эффективности лечения проводилась при помощи русскоязычной версии опросника GSRS, валидизированного межнациональным центром исследования качества жизни.

Оценка фекальной микробиоты определялась с помощью секвенирования 16SpPHK. Для количественного определения биоразнообразия проведен расчет индекса разнообразия Шеннона для всех образцов. Концентрацию уровня маркера проницаемости кишечного барьера зонулина определяли в кале с помощью иммуноферментного анализа (Human zonulin ELISA kit).

Диссертантом выполнена также сравнительная оценка взаимосвязи состояния микробиоты кишечника и уровня зонулина в кале, а также влияния терапии пробиотиком на клинические проявления, уровень зонулина и кишечную микробиоту у обследованных пациентов.

Практические рекомендации четко сформулированы, конкретны.

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Выводы научного исследования соответствуют поставленным задачам и полученным результатам, обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы К.Н.Халаиджевой обеспечена достаточной выборкой пациентов, высоким методическим уровнем, а также корректным использованием методов статистической обработки полученных данных.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность диссертационной работы подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных специалистов в изучаемой области, большим объемом клинического материала (108 пациентов). Дизайн исследования и выбранные клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования корректны и соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных наблюдений. Достоверность полученных результатов подтверждается также проведенной статистической обработкой при помощи современного программного обеспечения.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. В данном исследовании доказано, что у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника отмечается нарушение межклеточных взаимодействий в кишечнике, что подтверждается повышением уровня маркера нарушения меж клеточных взаимоотношений – зонулина в кале. Повышение уровня зонулина в кале доказано у большинства больных с функциональными заболеваниями с симптомами диареи и у более половины больных с симптомами запора. Установлено, что для больных с СРК состояние микробиоты кишечника характеризуется преобладанием бактерии типа *Proteobacteria* до 53,1%, относительно бактерий типа *Firmicutes* - 37,2%. Показано, что основным отличием микробиоты у больных СРК с запорами и СРК с диареей, является микробное разнообразие, которое у больных СРК с запорами было статистически значимо ниже. Установлена взаимосвязь между повышением экспрессии зонулина и составом микробиоты кишечника. Показано, что снижение бактерий типа *Firmicutes*, в т.ч. рода *Clostridia* и увеличение доли бактерий типа *Proteobacteria* в т.ч. порядка *Enterobacterales* приводит к повышению уровня зонулина в кале. Доказано, что коррекция микробиоты кишечника мультиштаммовым пробиотиком изменяет ее состав, что сопровождается нормализацией уровня зонулина и свидетельствует об уменьшении кишечной проницаемости, коррекции основных симптомов СРК.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, имеют большую значимость для здравоохранения, практикующих

врачей и представляют собой научный интерес. Автором получены новые данные о роли кишечной микробиоты и состоянии эпителиального барьера слизистой кишечника у пациентов с ФЗК. Установлена взаимосвязь между уровнем маркера повышенной проницаемости зонулином, составом микробиоты кишечника и клиническими проявлениями заболеваний. Проанализирована эффективность применения мультиштаммового пробиотика, в состав которого входят представители лакто- и бифидабактерий, в плане коррекции микробиоты и восстановления проницаемости кишечного барьера.

Сформулированы обоснованные практические рекомендации по лечению ФЗК с включением в комплексную терапию пробиотических препаратов.

Данное исследование является перспективным в плане проведения дальнейших научных исследований.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни: пп. 1 – 5, 8; и специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): пп.13,17, 20. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностей.

Публикации

Основные результаты диссертации изложены в 6 публикациях, в том числе в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования – 1 статья, в изданиях и в журналах, индексируемых в Международной базе данных (Scopus) – 5 статей.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 13 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы Материал и методы исследования, полученных результатов собственных исследований, обсуждения главы полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 186 источников, из которых 21 отечественный и 165 иностранных. Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой изложенного материала. В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность темы исследования. Цель исследования сформулирована четко, задачи исследования полностью отвечают цели. Во введении представлены научная новизна работы, основные положения, выносимые на защиту, указаны результаты апробации

исследования. В обзоре литературы освещены современные представления о патогенезе ФЗК, описаны современные методы диагностики данной патологии, а также вопросы лечения.

В главе «Материалы и методы» четко описаны критерии включения, невключения и исключения, графически представлен дизайн исследования, дана подробная характеристика исследуемых пациентов, методы диагностики, в том числе методика определения концентраций зонулина, а также. определения состава микробиоты. Для обследования пациентов в работе были использованы актуальные подходы, согласующиеся с целью и задачами исследования.

Глава, посвященная собственным исследованиям автора, содержит демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты диссертации. Приведены 2 клинических примера с подробным анализом.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор, опираясь на литературные источники, приводит научное обоснование и обобщение полученных данных.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы К.Н.Халаиджевой соответствует требованиям к объему и форме, полностью отражает основные полученные результаты.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет.

Следует отметить лишь:

1. Ряд стилистических погрешностей и большое количество аббревиатур.
2. Недостаточное количество ссылок на работы отечественных авторов.
- 3.Отсутствие группы сравнения для оценки эффективности лечения пробиотиком в отношении клинической симптоматики (абдоминальная боль, нарушения стула).

Однако данные замечания не умаляют значимости диссертационной работы К.Н.Халаиджевой и не влияют на ее положительную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Халаиджевой Ксении Николаевны на тему «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав

микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - повышение эффективности лечения функциональных заболеваний кишечника, что имеет существенное значение для клинической медицины и 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 Халаиджева Ксения Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой гастроэнтерологии,
декан терапевтического факультета
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лоранская Ирина Дмитриевна
Подпись

« 04 » сентября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины
Дмитриевны заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Чеботарева Татьяна Александровна
Подпись



Адрес организации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1.
Тел.: +7 (495) 680-05-99
Адрес электронной почты: tmapo@tmapo.ru
Официальный сайт: <https://tmapo.ru/>