

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.05 – внутренние болезни), профессора, заведующего кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва, Минушкина Олега Николаевича на диссертацию Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы выполненной работы

В современных мировых исследованиях активно обсуждается влияние микробиоты человека как одного из значимых факторов, участвующих в патогенезе заболеваний органов дыхания. За последние десятилетия заболеваемость бронхиальной астмы существенно увеличилась, при этом сохраняются трудности профилактики заболевания, ранней диагностики и тяжести течения бронхиальной астмы, требующей частых госпитализаций.

Существенный интерес представляет наличие взаимосвязи и взаимозависимости изменений состава микробиоты желудочно-кишечного тракта при развитии бронхо-легочных заболеваний. В последние годы возросло число исследований, посвященных изучению состава «легочной микробиоты» и ее роли в развитии респираторных заболеваний.

В тоже время конкретное участие изменений микробиоты кишечника и дыхательных путей в патогенезе бронхиальной астмы и их влияние на клинико-функциональные особенности данного заболевания остается недостаточно изученным.

Диссертация Зольниковой О.Ю., посвященная изучению роли микробиоты кишечника и дыхательных путей в патогенезе бронхиальной астмы, является своевременной и актуальной. Работа представляет значительный научный интерес, а так же имеет важное медико-социальное значение, поскольку посвящена наиболее частым болезням лиц трудоспособного возраста.

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

Проведено тщательное обследование пациентов, страдающих различными вариантами течения бронхиальной астмой. Объем выборки является достаточным (197 пациентов). Подробное обследование, включающее оценку особенностей фенотипа заболевания, клинической картины, возрастной структуры, данных общеклинических и современных, высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования, а так же наблюдение за течением заболевания, позволили диссертанту сформулировать положения, выводы и практические рекомендации, которые дают полное представление о концепции диссертации. Автором проведено сопоставление и подробный анализ клинических и лабораторных данных с результатами секвенирования 16S рибосомальной РНК, выявленных изменений бактериального состава кишечного и орофарингеального биотопа, а также результатов исследования метаболической активности кишечной микробиоты. Методы статистической обработки использованы корректно. Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica 10» (Stat Soft Inc, США). Все вышеназванное увеличивает научную ценность исследования и подтверждает объективность полученных результатов.

Отдельные фрагменты работы неоднократно были представлены на общероссийских и международных конференциях. Результаты исследования отражены в 25 публикациях, включая публикации в рецензируемых журналах из списка, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией и цитируемых в базах Scopus и Web of Science.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Роль микробиоты как кишечника, так и органов орофарингеальной зоны в развитии БА изучена впервые. Показано, что изменение микробиоты в сравнении с группой здоровых добровольцев происходит на разных таксономических уровнях. В микробиоте кишечника отмечается значимое увеличение доли Протеобактерий и снижение доли микроорганизмов,

продуцирующих КЦЖК. Выявлено, что микробиота органов орофарингеальной зоны также характеризуется рядом принципиальных изменений. Корреляционный анализ подтвердил прямые и обратные связи между изменениями состава микробиоты как кишечника, так и органов орофарингеальной зоны с нарушением функции внешнего дыхания, в виде снижения у пациентов ОФВ1, и уровнем иммунного ответа в виде увеличения значений уровня иммуноглобулина Е сыворотки крови.

Проведен анализ частота развития СИБР в тонкой кишке у больных с БА и его взаимосвязь с некоторыми патогенетическими механизмами развития БА (уровень аллергического ответа, изменение ФВД).

Автором впервые были проведены исследования участия метаболитов кишечной микробиоты – КЦЖК в патогенезе БА. Показана их корреляция с основными клинико-лабораторными проявлениями БА.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения в комплексной терапии БА антибактериального и пробиотического препарата, их влияния на купирование клинических симптомов, дальнейшее течение заболевания. Определено увеличение количества КЦЖК и нормализация их спектра на фоне добавления пробиотика.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики.

Диссертация Зольниковой О.Ю. имеет очевидную научную и практическую ценность. Автором получены новые данные о роли микробных сообществ в развитии бронхиальной астмы. В исследовании освещаются вопросы состояния бактериального состава кишечника и органов орофарингеальной зоны у пациентов с атопическим и неатопическим фенотипом бронхиальной астмы, изучена метаболическая активность микробиоты кишечника. Результаты работы демонстрируют возможность и обоснованность коррекции состава микрофлоры лекарственными препаратами в составе комплексной терапии основного заболевания.

Материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами и курсантами факультета последипломного образования на кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), при обследовании и лечении пациентов с БА.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 8 глав (обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, результаты собственных исследований, заключения) а также выводов, практических рекомендаций, приложений. Работа хорошо иллюстрирована таблицами и схемами. Список литературы содержит 259 источников (39 отечественных и 220 зарубежных).

Оформление диссертации соответствует ГОСТ 7.0.11-2011. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе.

В разделе «Введение» убедительно обоснованы актуальность работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы детально освещает изучаемую проблему, читается с интересом и подтверждает эрудицию автора. Диссертантом проведен подробный анализ научных публикаций посвященных изучению микробиоты кишечника, респираторного тракта, а также взаимосвязь с развитием бронхиальной астмы. Анализ литературных данных подтверждает актуальность проведенного автором исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны используемые автором современные высокоинформативные методы исследования, адекватные целям и задачам работы. Приведен четкий алгоритм исследования. Критерии включения и не включения. Изученная группа больных соответствует целям и

задачам исследования, что свидетельствует о стремлении автора наиболее грамотно решить поставленные задачи.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований. Автором оценивается состояние микробиоты кишечника у больных с бронхиальной астмой (БА) – выявлены изменения состава микробиоты кишечника у этих пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Обнаружены корреляционные связи между изменением микробиоты и клинико-лабораторными параметрами (длительностью анамнеза, уровнем IgE, содержанием эозинофилов крови и мокроты показателями ОФВ1), что еще раз подтверждает значение изменений микробиоты кишечника в развитии БА.

4-я глава посвящена патогенетическому и клиническому значению синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у больных с БА. Показано, что у пациентов с atopической формой БА этот синдром встречался достоверно чаще, чем при неатопической форме, и его наличие коррелировало с более высоким титром IgE, уровнем эозинофилов мокроты и выраженными нарушениями функции внешнего дыхания, что свидетельствует о способности синдрома избыточного бактериального роста влиять на аллергическое звено патогенеза БА. Устранение СИБР после терапии антибиотиком рифаксимин и пробиотиком способствовало улучшению клинико-лабораторных показателей и более длительной ремиссии заболевания.

В 5-ой главе излагаются результаты изучения метаболической активности кишечной микробиоты у больных БА. Как известно, КЦЖК играют важную роль в поддержании иммунологического равновесия в организме. Автором выявлено у больных БА как снижение общего содержания КЦЖК, так и отдельных представителей их спектра. Обнаружены корреляции между содержанием КЦЖК и клинико-лабораторными показателями, характеризующими течение БА.

В 6-й главе оценивается состояние орофарингеальной микробиоты у наблюдавшихся больных. Отмечено снижение содержания некоторых семейств и родов бактерий в рамках отдельных типов и определена корреляционная взаимосвязь между этими изменениями и клинико-лабораторными параметрами.

В 7-й главе дается анализ взаимосвязи между кишечной и орофарингеальной микробиотой у больных с БА. Обнаружено, что микробиота

органов орофарингеальной зоны характеризовалась большим разнообразием представленных видов и одновременно меньшим их количественным содержанием по сравнению с составом микробиоты кишечника.

В главе 8 проведено обсуждение результатов собственных исследований. Результаты логично и обосновано проанализированы, сопоставлены с данными литературы, приведены примеры. Автором высказана собственная точка зрения по результатам исследования и литературным данным.

Выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Замечания.

Существенных замечаний при анализе работы не возникло.

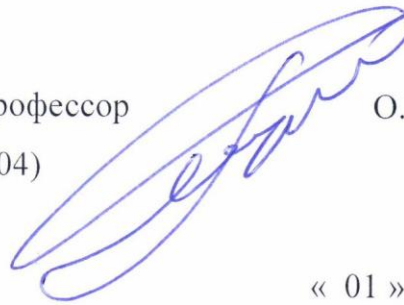
Заключение

Диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» представленной на соискание ученой 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.

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 им. 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 её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности 14.01.04)



О.Н. Минушкин

« 01 » 10. 2020г

Контактные данные:

Минушкин Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор.

Место работы и должность: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой.

Индекс, почтовый адрес места работы:

121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19А. Телефон, e-mail: 8-499-140-20-78, E-mail: org@cgma.su

Подпись д.м.н., профессора О.Н. Минушкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ДПО

«Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации,

д.м.н., профессор



И.В. Зверков