

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Фомочкиной Ирины Ивановны на диссертацию Линецкой Ольги Игоревны на тему «Патогенетическое обоснование коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта при диет-индуцированных нарушениях обмена веществ в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

В настоящее время, в условиях легкодоступности высококалорийной пищи, снижения темпа физической активности, а также наследственной предрасположенности, ожирение является одной из глобальных медико-социальных проблем. В современной литературе представлены убедительные свидетельства того, что избыточная масса тела, в том числе в детском и подростковом возрасте, способствует развитию коморбидной патологии (сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и др.), благодаря многокомпонентному патогенезу, в основе которого эндокринный дисбаланс и низкоинтенсивное воспаление (Бабаенко, А.Ю. и др., 2019; Cui, H., et al., 2017; Makris, M. et al., 2017). Так, в исследовании С. Дж. Келсалл и соавт. показано, что избыток липофильных свободных жирных кислот и триглицеридов может изменять работу генетического аппарата клетки, нарушать функцию липидзависимых ферментов и рецепторов, регулирующих метаболизм клетки и воспалительный ответ.

Поскольку все больше людей страдает ожирением, расшифровка патогенетических механизмов, посредством которых различные гормоны и нейромедиаторы влияют на энергетический баланс, становится актуальным предметом научных изысканий в России и в мире. В настоящее время считается, что устойчивость к метаболическому действию лептина и грелина способствует развитию и поддержанию ожирения, влияет на сердечно-сосудистые риски. С другой стороны, наличие у грелина и лептина

плейотропных эффектов и иммунорегулирующих свойств вызывает дополнительный интерес как с точки зрения расшифровки молекулярных и клеточных основ, лежащих в основе селективной резистентности к их действию, так и с позиции поиска путей коррекции метаболических расстройств и их последствий. Таким образом, идентификация новых молекулярных мишеней и сигнальных путей с целью повышения чувствительности к лептину и грелину для восстановления энергетического гомеостаза, имеет жизненно важное значение для борьбы с избыточной массой тела и требует дальнейшего изучения.

Известно, что высококалорийная диета способна вызывать изменения микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Guirro et al., 2019). Высказано предположение, что помимо факторов питания, образа жизни и генетических аспектов, ожирение может быть результатом нарушения микробиоты ЖКТ, что влечет за собой метаболическую дисфункцию и нарушения энергетического гомеостаза. По-видимому, изменение состава микробиоты способно приводить к увеличению массы жировой клетчатки, посредством влияния на экспрессию генов хозяина, метаболические и воспалительные пути, а также на ось микробиота-кишечник-мозг и гормоны, регулирующие аппетит (Maruvada, P. et al., 2017).

На современном этапе доступны результаты разнообразных исследований с применением про-, пре- и синбиотиков, свидетельствующих о положительных эффектах состава микробиоты, демонстрирующих снижение веса и улучшение метаболической функции (Aoun A et al., 2020; Palleja et al., 2016; Ryan et al. др., 2014). Хотя эти наблюдения предполагают взаимозависимость между микробиотой и ожирением, окончательная причинно-следственная связь и лежащий в основе набор механизмов и эффекторов еще предстоит установить. Несмотря на актуальность данного направления, механизмы реализации благоприятных эффектов модуляции микробиоты на метаболизм хозяина при диет-ассоциированных заболеваниях изучены недостаточно, а сведения носят противоречивый характер. По

мнению ряда авторов, восстановление нормальной микробиоты кишечника при метаболическом синдроме является одним из наиболее перспективных направлений профилактики и лечения ожирения (Wang Z.B. et al., 2019). Диссертационная работа Линецкой О.И. посвящена этим важным аспектам изучения возможностей коррекции метаболических нарушений у лабораторных животных препубертатного периода при различных типах питания путем применения про- и пребиотиков.

Научная новизна и практическая значимость. В диссертации Линецкой О.И. представлены результаты, обладающие научной новизной и имеющие большую практическую значимость. Показано, что преимущественное потребление всех видов нутриентов сопровождается отклонениями как биохимических параметров сыворотки крови, так и дисбалансом микробиоты желудочно-кишечного тракта крыс препубертатного возраста, в том числе снижением содержания бифидо- и лактобактерий. Установлено, что избыточное потребление жиров и углеводов способствует наиболее выраженному росту условно-патогенной биоты.

Автором показано, что на фоне преимущественного потребления белков, жиров или углеводов меняются количественные характеристики содержания гормонов лептина и грелина в сыворотке крови, а также уровни рецепторов к ним в жировой ткани и головном мозге.

В диссертации доказана эффективность применения синбиотика по отношению к микробиоте ЖКТ и нивелированию большинства негативных отклонений в обмене веществ. Коррекция способствовала положительным изменениям уровней грелина и лептина в крови и их рецепторов в тканях, что подтверждает патогенетическую значимость состояния микробиоты в механизмах реализации обменных расстройств.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Линецкой О.И., позволяют повысить терапевтическую эффективность комплексного подхода в лечении алиментарно-зависимых расстройств посредством коррекции состава микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Установленные автором однотипные изменения микробиоты желудка, тонкого, толстого кишечника и кала дают основания рекомендовать как достаточно информативный критерий для оценки дисбиоза кишечника неинвазивное исследование микробиоты кала.

Диссертационное исследование Линецкой О.И. открывает перспективы для дальнейшего выяснения роли дисгормональных расстройств в патогенезе нарушений обменных процессов, вызванных алиментарными диспропорциями. Диссертантом показано, что одной из патогенетически оправданных тактик нормализации биохимических отклонений в подростковом организме является коррекция состава микробиоты ЖКТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе. Результаты диссертационного исследования Линецкой О.И., научные положения и выводы могут быть использованы в качестве учебного материала по дисциплинам «Патофизиология», «Микробиология», «Терапия», «Гастроэнтерология», «Эндокринология», «Диабетология» для студентов медицинских вузов, а также ординаторов и слушателей программ повышения квалификации. Рекомендации и научные выводы диссертационной работы могут быть учтены в практике врача-терапевта и эндокринолога.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством экспериментального материала, обоснованным распределением его по сериям, применением современных лабораторных методов исследования. Все использованные средства измерений и оборудование медицинского назначения были метрологически обеспечены на протяжении выполнения исследований и позволяют получать достоверные данные, а их номенклатура соответствует поставленной цели и задачам диссертационной работы. Грамотный статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Цель исследования и поставленные задачи

логически взаимосвязаны и четко сформулированы; основные положения, выводы и рекомендации основываются на полученных результатах, логически из них вытекают, убедительны и соответствуют цели и задачам работы.

Результаты проведенного исследования опубликованы в 7 работах, в том числе 4 статьи опубликованы в изданиях действующего Перечня журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для опубликования результатов исследований диссертаций на соискание учёной степени кандидата. Основные результаты представлялись на научно-практических конференциях всероссийского уровня. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание работы.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Линецкой О. И. написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результатов собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы» и «Список литературы». Диссертация изложена на 142 страницах, содержит 7 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 306 источников, из них 12 работ отечественных авторов и 294 зарубежных.

В разделе «Введение» обоснована актуальность проблемы, четко сформулирована цель и определены задачи исследования. Автором показана научная новизна, практическая и теоретическая значимость результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Приведена информация о степени достоверности полученных данных, их апробации на научно-практических конференциях, внедрении.

В разделе «Обзор литературы» приведен достаточно полный анализ современного состояния проблемы, которой посвящена диссертационная работа. Представлены данные о распространенности, патогенезе алиментарно обусловленных расстройств, о роли микробиоты в патогенезе метаболических нарушений. Описаны методы возможной коррекции. Обзор литературы свидетельствует о том, что автор достаточно эрудирован в отношении

изучаемой темы; данный раздел диссертации выполняет свою основную роль – актуализирует проблему участия микробиоты ЖКТ в метаболических процессах при ожирении, акцентируя особое внимание на клеточные и молекулярные основы влияния лептина и грелина, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения возможностей терапевтического воздействия на микробиоту для коррекции диет-индуцированных нарушений обмена веществ. Следует отметить некоторый перекоп в приведенных источниках в пользу иностранных исследователей, а также целесообразным представляется закончить этот раздел более развернутым заключением, в котором еще раз обозначить уже известные и пока еще малоизученные аспекты рассматриваемой проблемы.

В разделе «Материалы и методы исследования» подробно и адекватно поставленным задачам исследования описан эксперимент. В этой главе приведены характеристики групп экспериментальных животных, подробно изложены биохимические методы исследования, описаны подходы при проведении иммуноферментного анализа; расшифрованы количественные и качественные характеристики мукозной микробиоты ЖКТ и кала. Для обработки полученных результатов использовался пакет методов математической статистики, который включал такие показатели, как стандартные отклонения и средние значения, а также медиану и межквартильные интервалы; достоверность межгрупповых различий средних величин оценена с использованием U-критерий Манна-Уитни; выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты выполненной работы составляют самую значительную часть диссертации, они структурированы в соответствии с дизайном проведенных экспериментальных исследований и содержат их результаты. В частности, приведены данные исследования биохимических параметров сыворотки крови и состояния пристеночной микробиоты желудочно-кишечного тракта при различных типах питания и последующей коррекции выявленных нарушений синбиотиком. Представлены изменения уровня грелина и лептина в сыворотке

крови и рецепторов к ним при преимущественно углеводном типе питания. Продемонстрированы уровни грелина и лептина в сыворотке крови и рецепторов к ним у крыс препубертатного возраста при преимущественно белковом типе питания, а также аналогичные параметры в жировой ткани и головном мозге при преимущественно жировом типе питания. Каждый из подразделов включает большое число графиков, таблицы, что существенно облегчает восприятие материала. В целом, результаты исследований изложены подробно, логично и соответствуют поставленным задачам.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит сравнительный анализ полученных данных с опубликованными ранее результатами исследований преимущественно зарубежных ученых. С учетом полученных результатов и сведений доступной литературы автор обосновывает с патогенетической точки зрения механизм развития обменных нарушений при различных вариантах несбалансированного питания до и после коррекции микробиоты ЖКТ. Предлагаемая в конце раздела патогенетическая схема украшает работу, несмотря на то, что выглядит несколько перегруженной дублирующимися деталями. Резюме, в котором автор подводит итоги выполненной работы и обозначает наиболее значимые направления дальнейших исследований выглядит логичным и обоснованным.

Выводы, которые формулирует Линецкая О.И., основываются на полученных результатах исследования, убедительны и соответствуют поставленным цели и задачам.

Диссертационная работа написана литературным русским языком с использованием правильной терминологии и стилистики и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Линецкой О.И. является завершенным научным исследованием, ее автор достигла поставленной цели и выполнила поставленные задачи.

Вопросы и замечания. Представленная работа является законченным фундаментальным исследованием, имеющим перспективы практического применения, в котором показана взаимосвязь уровня изучаемых гормонов, биохимических параметров сыворотки крови и состояния микробиоты ЖКТ и обоснована возможность использования синбиотиков с целью коррекции выявленного гормонального дисбаланса; предлагаемые мероприятия, корригирующие микробиоту желудочно-кишечного тракта, могут использоваться с целью повышения эффективности в комплексном лечении алиментарно-зависимых расстройств. Принципиальных замечаний по диссертации нет. При этом, в порядке дискуссионного обсуждения материала диссертанту для ответа предоставляются следующие вопросы:

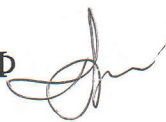
1. Автором выполнено количественное и качественное исследование микробиоты желудочно-кишечного тракта. Чем можно объяснить преимущественное изменение видового состава микробиоты именно в толстом отделе кишечника?
2. Каким образом с позиций молекулярной биологии можно объяснить изменения состава микробиоты и патологические сдвиги в биохимическом анализе крови?
3. Можно ли провести корреляцию изменения массы у крыс при различных видах диет с уровнем лептина и грелина в сыворотке крови и рецепторов к ним?

Заключение. Диссертационная работа Линецкой Ольги Игоревны на тему: «Патогенетическое обоснование коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта при диет-индуцированных нарушениях обмена веществ в эксперименте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной работой, которая посвящена развитию концепции о патогенетической роли нарушений состава кишечной микробиоты в развитии метаболических диет-индуцированных расстройств и в которой решена научная задача по обоснованию метода коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта

для лечения обменных заболеваний, вызванных преимущественным потреблением белков, жиров и углеводов в эксперименте. На основе полученных результатов разработана патогенетически обоснованная методика использования синбиотика в коррекции негативных воздействий монодиет на организм, в том числе посредством нормализации уровня лептина, грелина и их рецепторов в сыворотке крови и тканях, что в целом имеет несомненную значимость для патологической физиологии.

Диссертационная работа соответствует п.16 Положению 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

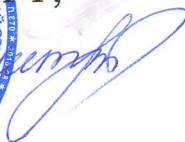
Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор
кафедры общей и клинической патофизиологии,
заместитель директора по научной работе
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
(структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В.И. Вернадского»
Министерства науки и высшего образования РФ
295018, Симферополь, б. Ленина, 5/7
E-mail: fomochkina_i@mail.ru
+79787316780



И. И. Фомочкина

Подпись д.м.н., профессора кафедры
общей и клинической патофизиологии Фомочкиной И.И. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В.И. Вернадского»
Министерства науки и высшего образования РФ,
к.ф.н., доцент

« 24 » декабря 2020г.

Л.М. Митрохина