

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

« 16 » * декабрь 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения совместного заседания кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом» выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Юдина Юлия Владимировна, 1989 года рождения, гражданство РФ, окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2016 году, по специальности «Педиатрия».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.08 - Педиатрия. Отчислена из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов от 28 июня 2021 № 1306/Аз выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В настоящее время Юдина Юлия Владимировна работает в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель: Корсунский Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Продеус Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, аллерголог-иммунолог, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования Высшей медицинской школы.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Юдиной Юлии Владимировны посвящена одной из актуальных проблем педиатрии, аллергологии и иммунологии - атопическому дерматиту.

Сформулированы цель и задачи исследования. На базе Детской городской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского проведено обследование 75 детей в возрасте от 1 года до 5 лет (включительно). Из них 60 детей с установленным диагнозом атопический дерматит и контрольная группа 15 условно-здоровых детей. Анализ результатов секвенирования 16S рРНК бактерий позволил определить количественные и качественные различия в составе кишечной микробиоты пациентов в зависимости от возраста, клинического течения и тяжести атопического дерматита. Результаты исследования иллюстрированы информативными таблицами и наглядными рисунками. Полученные результаты убедительны, достоверность подтверждена современными статистическими методами. Выводы обоснованы и соответствуют целям и задачам исследования;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Атопический дерматит (АтД) - мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Проблема атопического дерматита приобретает в последние годы все большее медико-социальное значение, так как отмечается неуклонный рост заболевания.

Распространенность симптомов атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации составила от 6,2 до 15,5%, по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood - Международное исследование астмы и аллергии у детей).

Кишечная микробиота оказывает огромное влияние на состояние иммунной системы, а также формирование иммунной толерантности к большому количеству комменсальных бактерий. Установлено, что нарушение состава кишечного микробиоценоза может быть причиной возникновения атопических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит). По данным многочисленных эпидемиологических исследований, у 80-95% больных атопическим дерматитом отмечается нарушение микробиоты кишечника, в виде дефицита лактобактерий и бифидобактерий, и напротив избыточного роста *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, грибов рода *Candida*. Полученные данные были выявлены с помощью бактериологических методов исследования. В иностранной литературе спектр микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом установлен путем молекулярно-генетических методов исследования (16s секвенирования), выявлено снижение микробного разнообразия, а также преобладание патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Desulfovibrio*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Rhizobium* и *Clostridium* у детей с АД.

По литературным данным у детей с атопическим дерматитом выявлено преобладание бактерии рода *Parabacteroides* и *Faecalibacterium*. Таким образом, авторы не исключают связь развития данного заболевания с увеличением численности этих бактерий.

Касательно рода *Bifidobacterium* имеются сведения о том, что разные виды данного рода показывают разнонаправленную ассоциацию с наличием атопического дерматита. В исследовании, проведенном Ismail и соавт. в 2016 году, с помощью ПЦР в реальном времени установлено, что *Bifidobacterium catenulatum* уменьшают тяжесть атопического дерматита, тогда как

Bifidobacterium breve наоборот, отрицательно влияют на течение заболевания. Положительно влияет на организм и *Bifidobacterium longum*. Эти бактерии особенно эффективны для защиты от инфекционных заболеваний и модуляции иммунного ответа. Статистический анализ показал, что дети с атопическим дерматитом имеют более низкое содержание *Bifidobacterium Longum*, чем группа здоровых детей.

В другом исследовании микробиоты кишечника у детей с атопией выявлено снижение α -разнообразия, а также повышение бактерий рода *Clostridium* и *Subdoligranulum*; в группе контроля отмечено повышение бактерии рода *Veillonella*.

С внедрением молекулярно-генетических методов исследования стало известно, что спектр микроорганизмов кишечной микробиоты значительно шире. Метод 16S-секвенирования позволяет достаточно точно определить таксономическое положение микроорганизма, не требует строгих условий сбора, транспортировки и длительного времени исполнения.

Актуальность данной темы определяется широким распространением заболевания, а также низкой диагностической ценностью традиционных методов исследования для характеристики микробиоты кишечника, поскольку большинство членов сообщества являются анаэробами, и представляют значительную трудность в диагностике *in vitro*. Это диктует необходимость поиска новых способов решения проблемы, в частности - внедрение современных методов диагностики;

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи работы. Осуществлен набор исследуемой группы пациентов, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторного обследования пациентов. Проведена статистическая обработка полученных результатов, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, определяется большим объемом клинического и лабораторного материала, использованием современных высокотехнологичных методик, позволяющих решить поставленные в исследовании задачи. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в России определён таксономический состав микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом возрастной группы 1г - 5 лет (включительно) методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК. Впервые изучены особенности кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста, клинического течения, а также тяжести заболевания. Проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом и условно-здоровых детей. Впервые установлены корреляционные связи бактерий кишечной микрофлоры с клинико - лабораторными данными;

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость исследования обоснована широким распространением заболевания, неуклонным ростом, снижением качества жизни, а также низкой диагностической ценностью традиционных методов исследования для характеристики микробиоты кишечника.

Полученные данные о спектре микробных сообществ у детей с атопическим дерматитом, вносят существенный вклад в понимание патогенеза заболевания.

Установленный таксономический состав кишечной микробиоты несомненно окажет помощь врачам первичного звена при выборе терапии пациентам с атопическим дерматитом.

Для практического здравоохранения результаты о спектре микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом могут быть полезны для создания ПЦР диагностики.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что впервые в России проведено изучение таксономического состава микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста, клинического течения, а также тяжести заболевания. Проведен сравнительный анализ микробиоты кишечника детей с атопическим дерматитом от 1г до 5 лет и условно-здоровых детей. Кроме того, впервые определены взаимосвязи отдельных бактерий микрофлоры с клинико-лабораторными данными больных атопическим дерматитом. Таким образом, применение метода секвенирования бактериальных генов 16S рНК может стать одним из методов в поиске новых путей коррекции болезни;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику врачей педиатров, аллергологов-иммунологов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», поликлиническое педиатрическое отделение филиала №1 и Консультативно-диагностическую поликлинику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы»;

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы проводилось на заседании Локального этического Комитета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 01–21 от 22.01.2021г).

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом» (исполнитель – Юдина Юлия Владимировна);

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология;

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 5 статей, индексируемых в базе SCOPUS).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России¹ (не менее 2):

1) Юдина Ю.В. Современные представления о нарушениях микробиоты кишечника как факторах развития атопического дерматита у детей / Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Еремеева А.В., Колотилина А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. // Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(4): 44–50 (обзор).

2) Юдина Ю.В. Особенности микробиоты кишечника у детей в возрасте 1–5 лет с атопическим дерматитом / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Абдуллаева Г.Д., Авдеенко Н.В., Лазарев В.В., Смирнова Г.И., Корсунский А.А., Осовецкая Ю.Л., Гумбатова З.Ф. // Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 5–13.

3) Юдина Ю.В. Микробиота кишечника и «аллергологический портрет» ребенка / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Абдуллаева Г.Д., Смирнова Г.И., Корсунский А.А., Осовецкая Ю.Л., Гумбатова З.Ф., Иванова Ю.В. // Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(2):35–43.

¹ С 1 июля 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

4) Юдина Ю.В. Изменение композиции кишечной микробиоты у детей с атопическим дерматитом 1–5 лет: одномоментное исследование / Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П., Корсунский А.А. // Педиатрическая фармакология. 2021;18(5):377–384 (обзор).

5) Юдина Ю.В. Эозинофильный катионный белок – спорные вопросы диагностической ценности при аллергических заболеваниях / Абдуллаева Г.Д., Аминова А.И., Юдина Ю.В., Продеус А.П., Ерюшова Т.Ю., Гумбатова З.Ф. // Вопросы практической педиатрии. 2019;14(5):71–77.

6) Юдина Ю.В. О роли микробиоты кишечника в развитии пищевой аллергии с позиций современной интестинальной микробиологии / Абдуллаева Г.Д., Аминова А.И., Продеус А.П., Кильдиярова Р.Р., Корсунский А.А., Юдина Ю.В., Гумбатова З.Ф., Ерюшова Т.Ю. // Вопросы детской диетологии. 2019; 17(5): 62–69.

в иных изданиях:

1) Юдина Ю.В. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И., Абдуллаева Г.Д., Продеус А.П. // Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4-5):34-41.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) V Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия», Москва, 2020.

2) VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Москва, 2020

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Юдиной Юлии Владимировны «Особенности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от 03 декабря 2021г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор
кафедры педиатрии и детских
инфекционных болезней Клинического института
детского здоровья имени Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

О.К. Ботвинье