

ОТЗЫВ

официального оппонента, члена-корреспондента РАН доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.2. Патологическая анатомия), профессора, заведующей кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ливзан Марии Анатольевны на диссертационную работу Халаиджевой Ксении Николаевны на тему «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 избранной темы

Актуальность темы исследования обусловлена широкой распространенностью функциональных заболеваний кишечника (ФЗК). К одной из причин развития данной группы заболеваний относят увеличение кишечной проницаемости, что было описано в нескольких исследованиях. Открытие зонулина – физиологического регулятора проницаемости кишечника внесло ясность в понимание ее изменения при различных заболеваниях. Повышение уровня зонулина у пациентов с ФЗК позволяет предположить, что проницаемость кишечника у этой группы пациентов может быть изменена.

Пробиотики играют важную роль в нормализации состава и функции микробиоты кишечника. Недавние клинические исследования продемонстрировали потенциальную пользу от их приема для пациентов с ФЗК.

Учитывая имеющиеся данные, использование пробиотиков в рамках комплексного лечения может быть обосновано. Тем не менее, роль зонулина в развитии и возможности его коррекции при помощи пробиотиков у пациентов с ФЗК требует дальнейшего уточнения.

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

В данной работе проводилось клинико-лабораторное обследование 108 пациентов стационара гастроэнтерологического профиля. Для установления диагноза осуществлялось комплексное обследование согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям. В ходе исследования с помощью иммуноферментного анализа образцов кала были получены значения уровня зонулина, а также оценен состав микробиоты при помощи секвенирования 16S рРНК.

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.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Тема исследования и поставленные автором цель и задачи соответствуют специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Достоверность и объективность полученных

результатов работы подтверждаются использованием достаточного числа наблюдений – 108 пациентов.

Достоверность исследований подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных специалистов в изучаемой области. Дизайн исследования и выбранные клинические, лабораторные методы исследования корректны и соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных наблюдений. Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам, которые подтверждаются убедительными фактическими данными и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

В данном исследовании доказано, что у больных с функциональными заболеваниями кишечника отмечается нарушение межклеточных взаимодействий в кишечнике, что подтверждается повышением маркера нарушения внеклеточных 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-З и СРК-Д, является микробное разнообразие, которое у больных с СРК-З было статистически значимо ниже. Была установлена взаимосвязь между повышением экспрессии зонулина и составом микробиоты кишечника. Установлено, 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, что свидетельствует об

уменьшении кишечной проницаемости и 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. Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы в научно-исследовательской и клинической практике.

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.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 1 статья, в изданиях и в журналах, индексируемых в МБД (Web of Science, Scopus) – 5 статей.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Халаиджевой Ксении Николаевны построена по традиционному принципу и включает в себя введение, обзор литературы,

материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 185 источников, в том числе 165 на иностранных языках. Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой изложенного материала. В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальности темы исследования. Цель исследования сформулирована четко, задачи исследования полностью отвечают цели. В обзоре литературы освещены современные представления о патогенезе ФЗК, описаны современные методы диагностики данных заболеваний

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

Главы, посвященные собственным исследованиям автора, содержат демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты исследования.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Замечания и комментарии по содержанию и оформлению диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ряде мест в тексте встречаются опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

В процессе личного общения с диссертантом обсуждены некоторые уточняющие вопросы, на которые официальный оппонент получил исчерпывающие ответы.

Заключение

Таким образом, диссертационная 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 научной задачи, а именно повышение эффективности лечения функциональных заболеваний кишечника за счет коррекции пробиотическими препаратами повышенной экспрессии зонулина и микробиоты 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

