

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор

Н.И.Крихели

« 2 »  2020 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Зольниковой Оксаны Юрьевны на тему «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 исследования

Интерес мировой науки к изучению микробиоты человека и ее взаимосвязи с различными патологическими состояниями в настоящее время высок. Значительное внимание уделяется связи микрофлоры кишечного биотопа и иммунной системы человека, поскольку известно, что кишечная микробиота служит значимым фактором процесса становления и развития иммунитета, защищает от патологических реакций, таких как аллергия, воспаление и аутоиммунные заболевания. Наряду с этим, активно изучается роль и значение микробиоты респираторного тракта, о которой в целом известно крайне мало. Анализируется влияние симбиотных бактерий и

продуктов их метаболизма на важные аспекты иммунитета легких, в том числе на восприимчивость к аллергенам. В настоящее время появляется все больше работ, отражающих влияние кишечной и респираторной микробиоты на активность хронического системного воспаления у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, и в частности, при бронхиальной астме. Указанные факты предполагают необходимость проведения диагностики и коррекции нарушений микробиоты у пациентов с бронхиальной астмой.

В целом, диссертация Зольниковой О. Ю., посвященная актуальной проблеме внутренних болезней – определению роли микробиоты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в патогенезе бронхиальной астмы, выявлению особенностей клинических проявлений нарушений микробиоты, а также оценке влияния коррекции кишечной микробиоты в составе комплексной терапии на течение заболевания, имеет важное медико-социальное значение и представляет значительный научный и практический интерес.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Проведенное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) и представляет собой разработку комплекса решений одной из важных проблем внутренних болезней – оптимизации диагностики заболеваний, ассоциированных с изменением микробиоты человека. Тема исследования относится к изучению социально значимых вопросов внутренних болезней, к преобразованию подходов и методов диагностики заболеваний респираторного тракта.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации Зольниковой О.Ю. впервые изучен состав микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны у больных с бронхиальной астмой.

Проведен подробный анализ выявленных изменений: в зависимости от фенотипа заболевания и наличия у пациентов синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Показана возможная роль выявленных нарушений в патогенезе заболевания, определена взаимосвязь между изменениями в составе кишечной и орофарингеальной микробиоты с клинико-функциональными особенностями бронхиальной астмы. Проведена оценка эффективности применения в комплексной терапии бронхиальной астмы местнодействующих антибактериальных препаратов, нормализующих бактериальную флору кишечника, и мультиштаммовых пробиотиков и их влияние на течение бронхиальной астмы.

В диссертационной работе впервые изучена метаболическая активность микробиоты кишечника, обоснована необходимость и возможность ее коррекции. В диссертационной работе использованы современные высокотехнологичные методики - молекулярно-генетический анализ (секвенирование 16S р РНК) и газожидкостная хроматография. Показана целесообразность включения в круг исследований, применяющихся в диагностике бронхиальной астмы, водородного дыхательного теста с лактулозой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование О.Ю.Зольниковой позволяет значительно расширить представления о механизмах патогенеза бронхиальной астмы и клинико-лабораторных особенностях взаимосвязи изменений микробиоты при этом заболевании. Автором получены новые данные о роли микробиоты в развитии бронхиальной астмы, что, безусловно, имеет фундаментальное значение и вносит вклад в понимание патогенетических механизмов заболевания. На основании полученных данных установлена взаимосвязь между качественными и количественными изменениями состава микробиоты как кишечника, так и орофарингеальной области с основными клинико-лабораторными проявлениями бронхиальной астмы. Установлена взаимосвязь

изменений метаболической активности бактерий, в виде снижения синтеза ими короткоцепочечных жирных кислот, с основными клинико-лабораторными проявлениями заболевания. Подтверждена обоснованность применения местнодействующих бактериальных препаратов (рифаксимины) с последующим назначением мультишаговых пробиотиков, улучшающих результаты лечения больных с бронхиальной астмой. Увеличение количества короткоцепочечных жирных кислот и нормализация их спектра на фоне добавления пробиотика – так же, безусловно, является фундаментально важным и принципиально новым результатом, который наряду с остальными определяет большое научно-практическое значение работы.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения пульмонологии клиники пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ№ 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ.

Новизна и ценность данного исследования по сравнению с аналогичными

Впервые применён комплексный подход с использованием высокотехнологичных молекулярных методик, направленных на рассмотрение вопроса об изменении микробиоты и ее метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой. Автором предложен конкретный план диагностического подхода в диагностике и коррекции микробиоты.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с привлечением современных методов исследования, подвергнутых корректной статистической обработке. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы и адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором материалов. Полученные результаты работы проанализированы автором,

проведено сопоставление их с данными других исследователей по проблеме, дана рациональная интерпретация, результаты которой изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях. Тема диссертации Зольниковой Оксаны Юрьевны: «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» соответствует заявленной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, из которых 20 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, из них 7 публикаций также индексируется в базах Scopus и Web of Science; 5 публикации в международных изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science. Материалы исследования обсуждены на конференциях различного уровня.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 209 страницах машинописного текста. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 38 отечественных и 221 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами, 7 рисунками, 22 диаграммами, 3 схемами.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертации Зольниковой О.Ю. рекомендуются к использованию в работе терапевтов, пульмонологов и гастроэнтерологов на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи. Пациентам с бронхиальной астмой необходимо скрининговое обследование, с целью диагностики изменений микробиоты, в том числе проведение водородного дыхательного теста для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке, определения уровня и спектра короткоцепочечных жирных кислот, секвенирования бактериальной 16S рРНК. Принимая во внимание наличие взаимосвязи основных патогенетических механизмов бронхиальной астмы, с изменением состава микробиоты, в случае выявления СИБР, вне зависимости от его клинических проявлений (или отсутствия таковых), целесообразно проведение селективной деконтаминации кишки, а также назначение мультиштаммового пробиотического препарата, содержащего лакто и бифидобактерии. Контроль эффективности коррекции изменений микробиоты кишечника целесообразно проводить водородным дыхательным тестом, определением уровня и спектра короткоцепочечных жирных кислот.

Основные результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе практические рекомендации целесообразно использовать в лечебной работе учреждений практического здравоохранения. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогическом процессе при обучении студентов старших курсов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов и слушателей программ последипломного образования.

Замечания по диссертации

Принципиальных недостатков и замечаний по тексту диссертации нет.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Зольниковой О.Ю. «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы», обсужден и одобрен на методическом совещании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол № 1 от « 31 » августа 2020 г.)

Заключение

Диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, Ивашкина Владимира Трофимовича и представленная к защите на соискание учёной 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, разработать критерии диагностики изменений микробиоты и показания для ее коррекции, доказать взаимосвязь микробиоты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, оценить эффект коррекции состава кишечной микробиоты в составе комплексной терапии на течение бронхиальной астмы.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Зольниковой Оксаны Юрьевны полностью соответствует требованиям п.15 "Положения о присуждении ученых степеней Университета" утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Доктор медицинских наук (14.01.04), доцент,
профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и
гастроэнтерологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Самсонов Алексей Андреевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1,

E-mail: msmsmu@msmsu.ru, Сайт: msmsu.ru

тел. (495) 609-67-00.

Подпись профессора Самсонова А.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Профессор, доктор медицинских наук



Васюк Юрий Александрович