

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 Ковалевой Александры Леонидовны «Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы представленной диссертационной работы определяется, в первую очередь, широкой распространенностью синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии. Согласно данным, приведенным в литературе, на долю функциональной диспепсии и СРК приходится суммарно около половины всех обращений к гастроэнтерологу. Высокой также оказывается частота сочетания функциональной диспепсии и СРК. Последние рекомендации Рим-IV в качестве нового патогенетического звена функциональных расстройств ввели понятие о несостоятельности слизисто-эпителиального барьера. Клиническое значение этого компонента и лечебные подходы требуют дальнейших исследований, является актуальным и востребованным. Аспект проблемы, касающийся СРК и функциональной диспепсии, изучен недостаточно, а данные, опубликованные в литературе, противоречивы. Поэтому постановка автором указанной проблемы в качестве цели собственной диссертационной работы еще раз подчеркивает высокую актуальность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации основаны на достаточном материале и убедительной статистической обработке данных.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с общепринятыми правилами проведения научных исследований. Сформирована выборка пациентов, достаточная для организации групп сравнения. Описан дизайн исследования, критерии включения и исключения. Статистический анализ проведен согласно всем правилам медицинской статистики. Результаты работы соответствуют поставленным задачам, выводы сформулированы в логическом соответствии с поставленными задачами и полученными результатами. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенного исследования.

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

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с качественно проведенным статистическим анализом.

Диссертационная работа А.Л. Ковалевой характеризуется большой **научной новизной**. Впервые у больных с сочетанием диарейного варианта СРК и функциональной диспепсии изучено состояние защитного барьера слизистой оболочки кишечника, проведена оценка качественного и количественного состава кишечной микробиоты, а также метаболической активности микробиома. Результаты проведенной работы подчеркивают необходимость и своевременность исследования новых потенциальных звеньев патогенеза СРК и ФД.

Значимость результатов исследования для науки и практическая ценность

Практическая значимость рассматриваемой диссертации определяется тем, что полученные в ходе работы результаты позволили оценить современные методы исследования слизисто-эпителиального барьера и расширить возможности лечения пациентов с СРК и функциональной диспепсией за счет включения в схемы терапии препаратов, улучшающих состояние защитного барьера желудочно-кишечного тракта.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Материалы по теме диссертации отражены в достаточном количестве работ, опубликованных в журналах с высоким рейтингом, размещающих публикации по специальности «гастроэнтерология и диетология». Результаты работы также доложены на научно-практических мероприятиях всероссийского уровня.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, главу «Методы исследования», главу, в которой представлены собственные результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, насчитывающий 10 отечественных и 133 зарубежных источников.

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

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

В обзоре литературы излагаются современные представления о синдроме раздраженного кишечника и функциональной диспепсии, подробно рассматривается строение и функции слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта, а также современные методы оценки его состояния, обсуждается роль его нарушений в патогенезе СРК и функциональной диспепсии, характеризуется качественный и количественный состав кишечной микробиоты и её изменения у больных с СРК и функциональной диспепсией. При этом отмечается недостаточная изученность и противоречивая освещенность рассматриваемых вопросов, что позволяет понять, почему автор выбрала данную проблему предметом собственного исследования и определила его цель и задачи.

Характеризуя главу, посвященную материалам и методам исследования, необходимо, в первую очередь, отметить достаточное число обследованных больных (60 пациентов с диарейным вариантом СРК в сочетании с функциональной диспепсией и 20 здоровых лиц контрольной группы), что дало возможность выполнить поставленную цель и задачи исследования, используя адекватную статистическую обработку полученных результатов. Верификация диагноза СРК и ФД осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и предполагала исключение заболеваний способных протекать с аналогичной клинической картиной. Необходимо отметить использование автором современных опросников, позволяющих оценить выраженность клинических симптомов и качество жизни пациентов. В работе применялись высокоинформативные методы исследования слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, включая гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной и сигмовидной кишки: изучение протеома кишечника осуществляли с помощью определения белков, связывающих

желчные кислоты, иммуногистохимических исследований мукополисахарида-2, секвенирования 16S-рибосомальной РНК, определения содержания короткоцепочечных кислот в кале. Высокая информативность указанных методов дала возможность получить результаты, имеющие большое научное и практическое значение.

В 3-й главе представлены результаты собственных исследований диссертанта. Автором установлено, что у больных диарейным вариантом СРК в сочетании с функциональной диспепсией наблюдается снижение качества жизни, обусловленное имеющимися клиническими симптомами. Выявленная автором у этих пациентов лимфоцитарно-эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки двенадцатиперстной и сигмовидной кишки подтвердила представленную в литературе точку зрения, что при функциональных заболеваниях ЖКТ не только нарушается взаимодействие оси «головной мозг-желудочно-кишечный тракт», но и обнаруживается воспаление слизистой оболочки низкой степени активности.

Автор убедительно показала, что у больных с диарейным вариантом СРК в сочетании с функциональной диспепсией выявляется нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера кишечника на всех послойных уровнях: презпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном, что может быть обусловлено воспалением слизистой оболочки, повышением экспрессии белков, связывающих желчные кислоты; повышением уровня мукополисахарида-2, нарушением качественного и количественного состава кишечной микробиоты, а также спектра короткоцепочечных жирных кислот. В лечении оценено значение ребамипида.

Установлена высокая эффективность ребамипида, что дало диссертанту основание рекомендовать его включение в схемы лечения больных СРК и функциональной диспепсией в качестве препарата, улучшающего состояние защитного слизисто-эпителиального барьера ЖКТ.

Диссертация хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками. Выводы конкретны и вытекают из полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям работы

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационного исследования Ковалевой А.Л.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Описание проведенного исследования хорошо оформлено. Диссертация имеет четкую структуру, текст построен грамотно.

Замечания

Существенных замечаний при анализе работы не возникло.

Заключение

Таким образом, диссертация Александры Леонидовны Ковалевой «Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи (изучение состояния слизисто-эпителиального барьера тонкой и толстой кишки у больных СРК и функциональной диспепсией), имеющей важное значение для гастроэнтерологии. Работа полностью 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 Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает

присуждения ей искомой ученой степени по специальности 3.1.30.
Гастроэнтерология и диетология.

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

О.Н. Минушкин
«11» ноября 2022 г.

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, г. Москва, ул. Маршала
Тимошенко, 19, строение 1А.

Подпись д.м.н. профессора О.Н. Минушкина заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ ДПО
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами президента Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор



И.В. Зверков