

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

« 08 »

2014 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Халаиджева Ксения Николаевна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1920/АО от 08.05.2024 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научные руководители:

Дроздов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Халаиджевой Ксении Николаевны на тему «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных проблем изучения микробиоты кишечника, применения новых биомаркеров для оценки изменений кишечной проницаемости у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), а также изучения возможности их коррекция при помощи пробиотиков с целью повышения эффективности лечения данной группы пациентов.

Диссертация выполнена автором самостоятельно на высоком уровне, на достаточном количестве материала с применением комплекса современных методик исследования. Автор корректно решает поставленные задачи, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и задачами исследования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена широкой распространенностью функциональных заболеваний кишечника, одним из важных звеньев патогенеза которых является изменение качественного и количественного состава микробиоты кишечника, а также изменение кишечной проницаемости. Одним из главных достижений в понимании роли проницаемости кишечника стало открытие зонулина - физиологического модулятора проницаемости. Наиболее мощными триггерами для секреции зонулина являются глютен и бактерии. Имеются данные об увеличении уровня зонулина у пациентов с ФЗК, что может говорить об изменении кишечной проницаемости у данной группы. Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микробиоты принадлежит пробиотикам, которые продемонстрировали потенциальную пользу от приема для пациентов с ФЗК. Принимая во внимание имеющиеся данные, назначение пробиотиков в составе комплексной терапии может быть оправдано. Однако, роль зонулина в

патогенезе ФЗК требует дальнейшего уточнения. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для определения клинической возможности коррекции уровня зонулина и, соответственно, кишечной проницаемости у пациентов с ФЗК.

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

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Халаиджевой К.Н., получены ей самостоятельно на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы». Халаиджева К.Н. сама проводила сбор образцов кала, проводила пробоподготовку образцов и определяла концентрацию зонулина методом иммуноферментного анализа. Автором самостоятельно полностью выполнена статистическая обработка клинических и лабораторных результатов. Автором лично подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых Scopus. Практические рекомендации внедрены автором в клиническую практику амбулаторной службы общества с ограниченной ответственностью «Юни Медика».

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию 108 пациентов с ФЗК. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В ходе исследования методом иммуноферментного анализа были получены уровни зонулина, свидетельствующие об увеличении межклеточной проницаемости у данной группы пациентов. Также изучен состав кишечной микробиоты 17 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) при помощи метагеномного секвенирования 16S рРНК. Все пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, клиническим

рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором, клиническим рекомендациям по лечению хронической диареи у взрослых. Полученные результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследования, индивидуальные регистрационные карты пациентов, рабочие таблицы, базы данных).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В данном исследовании доказано, что у пациентов 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 пациентов с функциональными заболеваниями с симптомами диареи и у более половины пациентов с симптомами запора.

Установлено, что для пациентов 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 пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З) и СРК с преобладанием диареи (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.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установлены уровни зонулина в кале, характерные для пациентов с функциональными заболеваниями кишечника.

Определены критические изменения микробиоты кишечника, сопряженные с повышением уровня зонулина в кале пациентов с функциональными заболеваниями кишечника.

Определен уровень риска значительного повышения уровня зонулина в кале в зависимости от доли бактерий типа Firmicutes, Proteobacteria, их соотношения, уровня Clostridia и Gammaproteobacteria в микробиоте кишечника.

Подтверждена, клиническая эффективность мультиштаммового пробиотика у пациентов с СРК.

Доказано, что положительная динамика клинических симптомов обусловлена изменением состава микробиоты и восстановлением уровня зонулина в кале.

Обосновано применение в клинической практике определения уровня зонулина в кале как дополнительного критерия оценки тяжести функциональных изменений у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника и показателя клинической эффективности терапии пробиотиками.

- **Ценность научной работы соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что определение уровня зонулина в кале, можно рассматривать как один из критериев нарушения межклеточных взаимодействий и кишечной проницаемости, а повышение уровня зонулина в кале у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника — как дополнительный критерий к назначению мультиштаммового пробиотика у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Изменение в микробиоте кишечника отношения Proteobacteria/Firmicutes более 1,0 можно расценивать как один из признаков нарушения микробиоты при СРК.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт №408 от 22.04.2024 г.) и в практической деятельности амбулаторной службы общества с ограниченной ответственностью «Юни Медика» (Акт б/н от 22.04.2024 г.).

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

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» (исполнитель – Халаиджева Ксения Николаевна). Выписка из протокола № 05-22 от 03.03.2022 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» соответствует паспорту специальности: 3.1.18. Внутренние болезни, области исследования п. № 1, 2, 3, 4, 5, 8 и паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, области исследования п. № 13, 17, 20.

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

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Халаиджева К.Н., Астаповский А.А., Никитина Н.В., Астрашкова О.В., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. Влияние мультиштаммового пробиотика на уровень зонулина в кале и клинические проявления функциональных заболеваний кишечника // Фармакология & Фармакотерапия. 2024 №2. С 30-36.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Халаиджева К. Н., Дроздов В. Н., Ших Е. В., Лазебник Л.Б. Зонулин-регулируемая барьерная функция кишечника и полиморбидность // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022 №198(2). С. 111–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-111-120

2. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б. Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей // Вопросы питания. 2023 №4(92). С. 92–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103

3. Халаиджева К.Н., Никитина Н.В., Астрашкова О.В., Дроздов В.Н., Мелконян Г.Г., Ших Е.В. Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника // Терапевтический архив. 2024 №96(4). С. 356–363. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202690>

4. Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника // Медицинский совет. 2023 №17(8). С. 189–195. DOI: 10.21518/ms2023-127

5. Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Медицинский совет. – 2023. – Т.17. - №6. – С.275–280. DOI: 10.21518/ms2022-044.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Халаиджевой Ксении Николаевны на тему «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №3 от 6 мая 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 Н.Б. Лазарева