

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/080-2024

решение диссертационного совета от 24 сентября 2024 года № 31

О присуждении Халаиджевой Ксении Николаевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ», в виде рукописи по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 22 июля 2024 года, протокол № 26/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Халаиджева Ксения Николаевна 1996 года рождения в 2019 году окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2021 года обучается в очной аспирантуре при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает ассистентом кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Влияние пробиотиков на уровень зонулина и состав микробиоты кишечника у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ», в виде рукописи по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор, Дроздов Владимир Николаевич ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры;
- доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Лоранская Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтический факультет, декан, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой
- Ливзан Мария Анатольевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, кафедра факультетской терапии и гастроэнтерологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, Маевым Игорем Вениаминовичем – заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии указала, что диссертационная работа Халаиджевой К.Н. 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 задачи по улучшению эффективности диагностики и лечения функциональных заболеваний кишечника посредством коррекции микробиоты и влияния на кишечную проницаемость, имеющей существенное значение для клинической медицины, соответствует критериям, установленным 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 (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Халаиджева Ксения Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, общим объёмом 1,8 печатных листа из них 1 научная статья в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки; 5 статей в журналах, включенных в международную базу Scopus (из них 1 - обзор).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Дроздов В.Н., Рязанцева О.В., Ших Е.В. // **Медицинский совет.** – 2023. – Т.17. - №6. - С. 275–280. **[Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. Влияние мультиштаммового пробиотика на уровень зонулина в кале и клинические проявления функциональных заболеваний кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Астаповский А.А., Никитина Н.В., [и др.] // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2024. – No2. – С. 30-36. **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
3. Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника / **Халаиджева К.Н.**, Никитина Н.В., Астрашкова О.В., [и др.] // **Терапевтический архив.** – 2024. – Т.96. - No4. - С. 356–363., **[Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы: от доктора медицинских наук, главного внештатного специалиста-гастроэнтеролога департамента здравоохранения Москвы, заведующего отделением патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ - Князева Олега Владимировича; от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Никитина Игоря Геннадиевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области внутренних болезней и фармакологии, клинической фармакологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно по изучению эффективности пробиотиков на течение различных заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по увеличению эффективности лечения функциональных заболеваний кишечника за счет коррекции пробиотическими препаратами повышенной экспрессии зонулина и микробиоты кишечника.

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 синдромом раздраженного кишечника состояние микробиоты кишечника характеризуется преобладанием бактерий типа *Proteobacteria*, относительно бактерий типа *Firmicutes*. Показано, что основным отличием микробиоты у больных с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора и преобладанием диареи, является микробное разнообразие, которое у больных с синдромом запора было статистически значимо ниже.

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 и это свидетельствует об уменьшении кишечной проницаемости и коррекции основных симптомов синдрома раздраженного кишечника.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В работе продемонстрированы достоверные данные об уровнях зонулина в кале, характерных для больных с функциональными заболеваниями кишечника.

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

Установлен 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Подтверждена, клиническая эффективность мультиштаммового пробиотика у больных с синдромом раздраженного кишечника.

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 больных с функциональными заболеваниями кишечника и показателя клинической эффективности терапии пробиотиками

Основные положения, выводы и рекомендации данного исследования внедрены в учебный процесс и научную деятельность кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, а также в практическую деятельность амбулаторной службы ООО «Юни Медика».

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении, а также в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований: изучены и проанализированы 20 российских и 165 зарубежных источников литературы.

Проведен анализ медицинской документации - 131 история болезни пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Для клинических и лабораторно-инструментальных исследований было отобрано 108 пациентов, находившихся под стационарным наблюдением в ГБУЗ города Москвы

«Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы».

Использовались современные методики сбора первичной информации и статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автор выполнял основную роль в проведении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ научной литературы по изучаемой теме. Диссертант самостоятельно проводила обследование больных для постановки диагноза, включение в исследование, назначала лечение, осуществляла амбулаторное наблюдение и оценку эффективности терапии. Автор самостоятельно выполняла отбор проб на проведение секвенирования микробиоты. Подготовил пробы и определил уровень зонулина в кале методом иммуноферментного анализа.

Автором была сформирована электронная база результатов исследования, проведена их статистическая обработка и сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовила и опубликовала основные результаты работы в научных публикациях и внедрила их в клиническую практику и образовательный процесс для студентов, ординаторов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Халаиджева Ксения Николаевна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения: в том числе по вопросам о методах исследования, диагностике функциональных заболеваний кишечника и практической значимости полученных результатов.

В обсуждении диссертации приняли участие члены диссертационного совета: доктор фармацевтических наук, профессор Журавлева Марина Владимировна (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), доктор медицинских наук, профессор Сереброва Светлана Юрьевна (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), доктор медицинских наук, профессор Яковлев Сергей Владимирович (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология). Все выступающие дали положительную оценку диссертационной работе.

На заседании 24 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по улучшению эффективности диагностики и лечения функциональных заболеваний кишечника посредством коррекции микробиоты и влияния на кишечную проницаемость присудить Халаиджевой Ксении Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 12 докторов

наук по специальностям рассматриваемой диссертации, (6 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни и 6 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя
диссертационного совета



Морозова Татьяна Вячеславовна

Ученый секретарь
диссертационного совета

Лазарева Наталья Борисовна

«26» сентября 2024 года