

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук
Бутнару Д.В.

« 3 » *декабрь* 20 *лет*



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация Зольниковой Оксаны Юрьевны на тему «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации соискатель Зольникова Оксана Юрьевна работала в должности доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2007 г. и по настоящее время.

В 1997 году окончила Московскую медицинскую академию имени И.М.Сеченова с дипломом «с отличием» по специальности «Лечебное дело». С 1999 по 2002 год обучалась в очной аспирантуре. В 2002 году

защитила в диссертационном совете (Д.208.040.10) при Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* на основе антибиотиков макролидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки» по специальности 14.00.47 - Гастроэнтерология.

Научный консультант: Ивашкин Владимир Трофимович - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена возрастающей во всем мире заболеваемостью бронхиальной астмы, не очень высокой эффективностью ее лечения у значительного числа больных, что во многом является результатом недостаточной изученности патогенетических звеньев данного заболевания. В последние годы была показана важная роль естественной микробиоты человека в развитии ряда социально-значимых заболеваний внутренних органов. Дисбаланс в составе кишечного и респираторного биотопа рассматривается как один из значимых факторов, участвующих и в патогенезе бронхиальной астмы. Определено, что снижение нескольких пробиотических видов и потенциальное увеличение патогенных бактерий может лежать в основе восприимчивости, хронизации и прогрессировании заболевания, способствуя сенсibilизации организма, усиливая бронхообструкцию и влияя на результативность лечения. Установлено, что нарушение состава микробиоты кишечника и ее метаболической активности способствует развитию иммунологической интолерантности с формированием IgE-опосредованного иммунного ответа, развитие, которого в первую очередь

связано с взаимодействием бактерий с Toll-подобными рецепторами, дендритными клетками, T - регуляторными лимфоцитами и цитокинами, все вместе взятое в конечном итоге приводит к изменению пула противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в пользу последних в ответ на изменение микробной композиции. Эта новая область исследований демонстрирует, что различия в микробиоте, могут быть так же ассоциированы с важными клиническими проявлениями бронхиальной астмы. Микробиота органов дыхания в настоящее время мало изучена, сопоставление микробного состава кишечника и легких в литературе практически не представлены. Нет достаточных данных о возможном системном характере микробиотических модификаций и их вкладе в формирование клинико-функциональных характеристик бронхиальной астмы.

Таким образом, все вышеизложенное определяет актуальность изучения микробиоты кишечного и респираторного биотопа у пациентов с бронхиальной астмой; выявление патогмоничных изменений состава микробиоты в соответствии с клиническим вариантом течения заболевания; оценки их вклада в патогенез бронхиальной астмы; определение оптимальных схем лечения, направленных на коррекцию состава микробиоты.

Научная новизна исследования

- Впервые в России изучена роль нарушений микробиоты и ее метаболической активности у больных бронхиальной астмой.
- Впервые охарактеризован состав микробиоты кишечника и орофарингеальной зоны у пациентов с БА и определено состояние метаболической активности микробиоты кишечника.
- Впервые установлена взаимосвязь изменений в составе микрофлоры и ее метаболитов с клинико-функциональными особенностями течения бронхиальной астмы, а так же проанализирована роль качественных и

количественных нарушений микробиоты в патогенезе бронхиальной астмы (уровень аллергического ответа, нарушение функции внешнего дыхания).

- Впервые проведен сравнительный анализ эффективности назначения в комплексной терапии БА препаратов влияющих на состав микрофлоры (антибактериального препарата и мультиштаммовых пробиотиков). Исследовано их влияния на клинико-лабораторные проявления БА и течение заболевания.

Научно-практическая значимость работы

Автором получены новые данные о роли микробных сообществ в развитии бронхиальной астмы, что имеет фундаментальное значение и вносит существенный вклад в понимание патогенеза заболевания. Роль микробиоты как кишечника, так и орофарингеальной зоны в развитии бронхиальной астмы изучена впервые. При этом диссертантом был использован метод современного высокотехнологичного молекулярно-генетического анализа. Зольниковой О.Ю. установлена взаимосвязь между качественными и количественными изменениями состава микробиоты как кишечника, так и орофарингеальной зоны с такими показателями как нарушение функции внешнего дыхания, в виде снижения у пациентов объема форсированного выдоха за первую секунду, и уровень иммунного ответа в виде увеличения значений уровня иммуноглобулина Е сыворотки крови. Автором были проведены исследования участия метаболитов кишечной микробиоты – короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе бронхиальной астмы. Это безусловно позволит внести ясность в те вопросы патогенеза бронхиальной астмы, которые до настоящего времени оставались не совсем понятными. Так, в клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы говорится, что одним из факторов, влияющих на развитие и тяжесть бронхиальной астмы, является диета, в частности, снижение употребления фруктов и овощей. Указывается на антиоксидантное действие этих продуктов. Однако, сейчас

основываясь на результатах, полученных в диссертации Зольниковой О.Ю., следует внести корректировку в данный пункт и подчеркнуть значение такого звена патогенеза бронхиальной астмы, как снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот вследствие изменения микробиоты кишечника, которое является результатом уменьшения употребления фруктов и овощей. Известно, что продукты метаболизма внутрипросветной микробиоты - короткоцепочечные жирные кислоты защищают от аллергического воспаления, поддерживают баланс защитных механизмов и подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, регулируют деятельность всех типов иммунных клеток. Уровень продукции короткоцепочечных жирных кислот служит несомненным фактором защиты и его изучение позволяет прогнозировать течение бронхиальной астмы. Изменение отношения бактерий Firmicutes к Bacteroidetes, выявленное в диссертационной работе Зольниковой О.Ю. у пациентов бронхиальной астмой, приводит к изменению спектра и снижению количества короткоцепочечных жирных кислот. С помощью метода секвенирования 16S рНК диссертантом показано статистически значимое снижение содержания Бифидобактерий у пациентов с атопической формой бронхиальной астмы и наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Также у пациентов именно этой формой заболевания была установлена взаимосвязь между показателями иммунного ответа (уровень IgE, содержание эозинофилов) и метаболизма микробиоты. Во-первых, это дает основу для дальнейшей расшифровки патогенеза бронхиальной астмы в направлении поиска различий между ее основными формами. А, во-вторых, лежит в основе объяснения результатов, полученных в ходе экспериментального этапа исследования, посвященного изучению новых принципов лечения заболевания. Проведено исследование эффективности двух препаратов, относящихся к эффективным пробиотикам.

Установлено при добавлении пробиотического препарата к стандартной терапии, направленной на лечение бронхиальной астмы, снижение частоты госпитализации в течение последующего года наблюдения, по сравнению с группой сравнения. Увеличение количества короткоцепочечных жирных кислот и нормализация их спектра на фоне добавления пробиотика. Безусловно, это является фундаментально важным и принципиально новым результатом, который наряду с остальными определяет большое научно-практическое значение работы.

На основании совокупности полученных данных Зольниковой О.Ю. сформулированы выводы и практические рекомендации. Практические рекомендации касаются и принципов скринингового обследования больных бронхиальной астмой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, в первую очередь с проведением водородного дыхательного теста. Эта рекомендация, безусловно, должна быть широко пропагандирована и применяться в практике. Чрезвычайно важной, является рекомендация по назначению пациентам пробиотических препаратов. Указан состав эффективных бактериальных штаммов и продолжительность курса - не менее месяца. Эта практическая рекомендация также должна быть, реализована в целях улучшения результатов лечения бронхиальной астмы.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Тема диссертации утверждена на заседании Межфакультетского Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 26 июня 2018 года протокол № 4.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Зольниковой Оксаны Юрьевны, получены ею самостоятельно на базе

УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования, включая клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 303 пациентов, 197 из которых были включены в исследование. Автором проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи работы, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, проведена статистическая обработка полученных результатов исследования, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, определяется большим объемом клинического и лабораторного материала, использованием современных высокотехнологичных методик, позволяющих решить поставленные в исследовании задачи. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин), а также

используются в учебно-методической работе со студентами и курсантами факультета последипломного образования на кафедре пропедевтики внутренних болезней Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 18 научных работах, в том числе 14 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, из них 5 публикаций также индексируется в базах Scopus и Web of Science; 4 публикации в международных изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science.

1. Evsyutina Y., Komkova I., **Zolnikova O.**, Tkachenko P., Ivashkin V. Lung microbiome in healthy and diseased individuals // World J Respirol. – 2017. Vol. 7(2). – P. 39 - 47.
2. **Zolnikova O.**, Komkova I., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Ivashkin V. Application of probiotics for acute respiratory tract infections // Ital. J. Med. – 2018. – Vol. 12 (1). – P. 32 - 38.
3. Ivashkin V., **Zolnikova O.**, Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy // Ital. J. Med. - 2018. – Vol. 12 (4). – P. 260 – 264.
4. Ivashkin V., **Zolnikova O.**, Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N., Sedova A., Bueverova E. A metabolic activity of the intestinal microflora in patients with bronchial asthma. // Clinics and Practice. – 2019. -N 9. – P. 18 - 22
5. Гуревич К.Г., Никитюк Д.Б., Никонов Е.Л., Заборова В.А., Веселова Л.В., **Зольникова О.Ю.** Роль пробиотиков и микробиоты в пищеварении, метаболизме нутриентов, гормонов и в поддержании гормонального фона. // Профилактическая медицина. – 2018. - № 3. - С. 45 - 50.

6. Поцхверашвили Н.Д., **Зольникова О.Ю.**, Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Седова А.В., Буеверова Е.Л. Трухманов А.С., Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2018. –Т. 28, №4. – С. 47 – 54.
7. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Тест контроля бронхиальной астмы как способ оценки течения заболевания. // Клиническая медицина. - 2018. – Т. 96, № 10. – С. 914 - 917.
8. Ивашкин В.Т., **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н. Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Седова А.В., Трухманов А.С. Перспективы применения пробиотиков при острых инфекциях респираторного тракта. // Пульмонология. – 2019. Т. 29, № 5. – С. 612 – 619.
9. Гуревич К.Г., Никитюк Д.Б., Никонов Е.Л., Заборова В.А., Шелехова Т.Ю., **Зольникова О.Ю.** Применение пробиотиков в составе комплексной терапии дисбиотических нарушений при некоторых заболеваниях кишечника // Вопр. питания. - 2019. - Т. 88, № 1. - С. 77 –84.
10. Ивашкин В.Т., **Зольникова О.Ю.** Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. - С. 87 – 95.
11. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 2. С. 53 - 59.
12. **Зольникова О.Ю.**, Ивашкин К.В., Буеверова Е.Л., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника, нутриенты и пробиотики с позиции взаимодействия оси "кишка-легкие" // Вопр. питания. - 2019. - Т. 88, № 3. - С. 13 - 22.
13. **Зольникова О.Ю.**, Ивашкин В.Т. Спектр метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов астмой // Рос. иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13, №2. – С. 276 - 277.

14. Ивашкин В.Т., **Зольникова О.Ю.** Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке – фактор утяжеляющий течение атопической астмы // Рос. иммунологический журнал. - 2019. – Т. 13, №2. – С. 876 - 289.
15. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Трухманов А.С., Кокина Н.И., Ивашкин В.Т. Пробиотические бактерии как составляющая противовирусного иммунитета. // Рос. Аллергологический журнал. – 2019. - № 1. – С. 65 – 67.
16. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Трухманов А.С., Кокина Н.И., Ивашкин В.Т. Результаты применения пробиотиков в комплексной терапии бронхиальной астмой. // Рос. Аллергологический журнал. – 2019. - № 1. – С. 68 – 70.
17. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение бронхиальной астмы. // Молекулярная медицина.-2020.- № 1. – С. 48 – 52.
18. **Зольникова О.Ю.**, Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Изменение кишечной микробиоты как фактор риска развития бронхиальной астмы. // Врач. – 2020. - 31 (1): 3–7.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

- конференциях НСОИМ “Патофизиология, клиника и последствия нарушения микробиоты” (2018, 2019 гг, Москва)
- Российских гастроэнтерологических неделях (2018, 2019 гг. Москва)
- на сессиях Национальной Школы Гастроэнтерологии, Гепатологии РГА (2018, 2019 гг, Москва, Казань)
- XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2018 г, Москва)
- Всероссийской научно-практической конференции “УралГастро” (2019 г, Екатеринбург)

- Сибирской межрегиональной научно-практической конференции “Патология органов пищеварения. Современные стандарты диагностики и лечения” (2019, Красноярск)
- V научно-практическом Невском конгрессе “Реалии 2019 и новые горизонты в гастроэнтерологии и гепатологии” (2019, Санкт Петербург)
- конференции «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний пищеварительной и дыхательной систем» (2019, Казань).

Заключение

Диссертационная работа Зольниковой О. Ю. на тему «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни является законченной научно – квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация «Микробиота кишечника и дыхательных путей как патогенетическое звено бронхиальной астмы» Зольниковой Оксаны Юрьевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

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

Присутствовало на заседании 23 человека.

Результаты голосования: «за» - 23 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, проткол №14 от «09» января 2020 г.

Председатель

Шентулин Аркадий Александрович

д.м.н., профессор кафедры

пропедевтики внутренних болезней

Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Согласовано:

Директор Центра аттестации

научно-педагогических работников

Аристер Н.И.