

УТВЕРЖДАЮ
Ректор
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д. м. н., профессор

23.11.2017 № 170-28/113
На _____ от _____


Игорь Олегович Маринкин
«23» ноября 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Григоровой Екатерины Владимировны «Роль нарушений микробиоты толстой
кишки у детей первого года жизни в патогенезе функциональных
гастроинтестинальных расстройств», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата биологических наук

по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Е.В. Григоровой посвящена одной из актуальных проблем биологии и медицины – изучению микробиома человека, в частности, микробиоте толстой кишки у детей. Известно, что функциональные гастроинтестинальные расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний пищеварительного тракта у детей первого года жизни. В работе достаточно подробно описан широкий спектр не только клинических проявлений функциональных расстройств, но и представлены изменения микробиоты толстой кишки, выраженные качественными и количественными сдвигами нормофлоры, а также нарушением ее функциональной активности и взаимодействия с макроорганизмом. Данная проблема привлекает пристальное внимание ученых и клиницистов, заставляя искать новые эффективные подходы к коррекции нарушений микробиоты толстой кишки. В связи с этим тема диссертационной работы Е.В. Григоровой, посвященной установлению роли нарушений микробиоты толстой кишки при

формировании функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей первого года жизни при различных видах вскармливания для патогенетического обоснования принципов их коррекции, является безусловно актуальной.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. На основании полученных результатов Е.В. Григорова показала, что ведущую роль в патогенезе функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей в различные периоды первого года жизни, находящихся как на грудном, так и на смешанном вскармливании, играют микрoэкологические нарушения биоценоза кишечника, приводящие к увеличению доли условно-патогенных микроорганизмов и формированию патологической микробиоты. Приоритетными являются данные о том, что функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей в возрасте до 6 месяцев ассоциированы с изменениями микробиоты кишечника, проявляющиеся дисбалансом состава индигенной микрофлоры за счет замещения полноценных эшерихий и дефицитом бифидобактерий, в том числе и увеличением доли ассоциаций аномальных эшерихий независимо от вида вскармливания.

Установлено, что значимую роль в патогенезе функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей, находящихся на грудном вскармливании играет преобладание микроорганизмов-антагонистов (*S. aureus* + *Clostridium* spp. в период до 3 месяцев; *S. aureus* + *Enterobacter* spp. в период 3–6 месяцев и *S. aureus* + *Candida* spp. в период 6–12 месяцев), тогда как у детей на смешанном – микроорганизмов-симбионтов (в возрасте 3–12 месяцев доминируют *Klebsiella* spp., *Clostridium* spp., *S. aureus*).

Важными являются данные, что наиболее выраженные патологические нарушения микробиоценоза толстой кишки у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, находящихся на грудном вскармливании в возрасте от трех до шести месяцев, характеризуются снижением концентрации микроорганизмов индигенной микробиоты, что обусловлено сменой взаимоотношений не только у микроорганизмов индигенной, но и условно-патогенной микробиот.

Впервые установлено, что штаммы *K. pneumoniae* имеют большую чувствительность (в два раза) к действию бактериофагов клебсиелл пневмоний и секста, выделенных у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами в возрасте от трех до шести месяцев по сравнению со штаммами *K. oxytoca* аналогичного периода. Показано что, 80% штаммов бактерий рода *Klebsiella*, выделенных из толстой кишки у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, обладают резистентностью к бактериофагам, что может являться одной из причин неэффективного использования данных препаратов.

Полученные Е.В. Григоровой новые знания позволили патогенетически обосновать принцип коррекции кишечной микробиоты у детей первого года жизни при помощи бактериофагии.

Обоснованность научных положений и выводов. Диссертационная работа Е.В. Григоровой выполнена на материале собственных бактериологических исследований, использования компьютерных программ, которые позволили провести достоверный статистический анализ больших массивов данных. Результаты, заключения и выводы основывались на достаточном количестве проведенных исследований – 1159 копропроб, выделенных у детей первого года жизни.

Для достижения цели и решения задач исследования автор применил классические методы исследования, к числу которых относятся бактериологические методы (определение степени чувствительности штаммов бактерий рода *Klebsiella* к бактериофагам, расчет коэффициента сходства Жаккара, как методики установления совместимости видов и их взаимоотношений), и адекватные методы статистические исследования.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно пункту 2 – «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе

механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 3 – «Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов», пункту 7 – «Изучение механизмов развития заболеваний при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов; исследование роли хронобиологической составляющей в динамике патологических процессов и защитно-приспособительных реакций», пункту 8 – «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса», пункту 9 – «Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики» и пункту 10 – «Разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Результаты настоящей работы вносят дополнительный вклад в теорию адаптации макроорганизма к изменениям микробиоты кишечника при функциональных гастроинтестинальных расстройствах у детей первого года жизни.

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса индигенной и условно-патогенной микробиот в обеспечении общего гомеостаза организма при прогрессировании функциональных нарушений в толстой кишке у детей первого года жизни, необходима своевременная оценка проявлений измененной микробиоты кишечника и ее коррекция с помощью бактериофагии. В случае выделения бактерий *Klebsiella* spp. из микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни, и особенно *K. oxytoca*, для её коррекции необходимо определять

чувствительность к специфическим бактериофагам для подавления патогенной микрофлоры.

Полученные результаты Е.В. Григоровой могут быть использованы при составлении клинических рекомендаций для практического здравоохранения, в разработке новых протоколов лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей и при прогнозировании дисбиocenотических нарушений в микробиоте кишечника.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 12 в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степени кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако есть вопросы, возникшие при рецензировании научной работы:

- 1) Чем отличается грудное, смешанное и искусственное вскармливание?
- 2). Почему дети, находящиеся на искусственном вскармливании не были включены в исследование?

Замечания не являются принципиальными и не снижают новизну, значимость и достоверность диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертация Григоровой Екатерины Владимировны на тему: «Роль нарушений микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни в патогенезе функциональных гастроинтестинальных расстройств», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной

научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучены микробиоты кишечника при функциональных гастроинтестинальных расстройствах у детей первого года жизни, что имеет важное значение для патологической физиологии и развития биологической науки.

Диссертационная работа Григоровой Екатерины Владимировны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, ред. от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 23.11.2017 г.)

Отзыв составил:

Профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

Александр Анатольевич Зубахин

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52,
Тел. 8 (913) 944-21-32,
E-mail: alanz2009@yandex.ru.

Подпись д. м. н., профессора Зубахина А.А. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д. м. н., профессор

М.Ф. Осипенко