

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор по научной работе и инновациям  
ФГОУ ДПО "Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального  
образования" Минздрава России,  
доктор медицинских наук К.Б. Мирзаев**



*К.Б. Мирзаев* 2022 г.

### **ОТЗЫВ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Федотовой Галины Викторовны на тему «Критерии оценки и факторы риска отклонений метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста», представленной в диссертационный совет 21.2.074.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность научного исследования. Микробиота кишечника играет фундаментальную роль в сохранении здоровья человека. В настоящее время активно обсуждается влияние кишечной микробиоты (КМБ) на состояние здоровья ребенка, начиная с внутриутробного развития и на протяжении всей дальнейшей жизни. И это обусловлено важнейшими функциями КМБ как целостной экосистемы, выполняющей метаболическую, трофическую, иммунорегуляторную, защитную роль и для желудочно-кишечного тракта, и для макроорганизма в целом. Появление новых высокотехнологичных методов диагностики состояния микробиоты кишечника значительно изменили представления о видовом и

количественном составе микробиоты человека. В настоящее время культуральный метод исследования КМБ является недостаточно информативным из-за невозможности отразить весь спектр видового разнообразия и оценить её функциональную активность. Осуществление своей биологической роли КМБ реализует через множество механизмов, одним из которых является продукция метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Оценка микробиоты по спектру и уровню КЦЖК в фекалиях представляет собой один из методов диагностики функционального состояния кишечной микробиоты (Ардатская М.Д., 2020 г.; Зольникова О.Ю., 2020 г.). В современной литературе имеются научные данные о клиническом значении КЦЖК при функциональных нарушениях кишечника у детей раннего возраста (Захарова И.Н., Сугян Н.Г., 2011 г.), при атопическом дерматите у детей (Наринская Н.М., 2016 г.). Но актуальным остается вопрос оценки состояния метаболической активности КМБ у детей, угрожаемых по развитию нарушений биоценоза при других патологических состояниях. Своевременная и адекватная диагностика отклонений метаболической активности, оценка ее связи с показателями здоровья у детей раннего возраста имеют не только важное научное значение, но и представляют интерес для клиницистов с точки зрения формирования стратегии профилактики и своевременной коррекции дисбиотических нарушений.

С учетом сказанного, актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Цель исследования, направленная на изучение содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале, установлении связи между показателями здоровья и метаболической активности кишечной микробиоты и оптимизацию способа оценки ее отклонений у детей раннего возраста, является обоснованной. Задачи исследования полностью подчинены цели и раскрывают сущность и последовательность выполнения работы.

**Связь с планом соответствующих отраслей науки.** Диссертационная работа Федотовой Г.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Новизна исследования и полученных результатов.** В диссертационной работе Федотовой Г.В. на основании изучения КЦЖК в кале дана характеристика метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста на протяжении первых 3-х лет жизни. Автором установлены особенности изменения уровней КЦЖК, отражающих метаболическую активность аэробной и анаэробной микрофлоры, динамику анаэробного индекса – интегрального показателя аэробно-анаэробного соотношения, суммарного содержания кислот и изокилот у здоровых детей (I и II группы здоровья) и детей с патологическими состояниями: детей, перенесших резекцию кишечника в первые месяцы жизни, детей с атопическим дерматитом в периоде обострения кожного процесса. Изучение содержания КЦЖК позволило установить общие тенденции метаболической активности КМБ, характеризующие формирование кишечного микробиоценоза в период раннего возраста, которые заключаются в нарастании к 3 году маркеров анаэробной флоры (пропионовая и масляная кислоты), снижении маркеров аэробной флоры (уксусная кислота), соответственно нарастании анаэробного индекса и сохранении стабильного уровня суммы кислот в кале.

На основании изучения КЦЖК в кале у здоровых детей автор разработал перцентильные таблицы значений КЦЖК в кале у детей 1, 2 и 3 года жизни, что позволило выделить интервалы средних значений (25-75%), а также определить условную норму, соответствующую  $M \pm 2SD$ . Перцентильное распределение, а также сравнительный количественный

анализ позволил установить ряд особенностей, характеризующих метаболическую активность КМБ у детей групп риска по развитию дисбиотических процессов – у детей с резекцией кишечника на протяжении всех 3-х лет отмечено высокое суммарное содержание КЦЖК, более низкое количество детей со средними значениями бутирата относительно здоровых детей; у детей с атопическим процессом на коже отмечены повышение частоты высоких значений ацетата, бутирата, снижение содержания пропионата в сравнении со здоровыми детьми.

В соответствии с поставленной целью в работе установлена тесная ассоциативная связь между низкой суммой кислот, повышенными значениями пропионата в кале и снижением показателей роста и пониженным питанием на 3 году жизни у детей, перенесших резекцию кишки, что косвенно указывает на роль метаболитов КМБ в нутритивном обеспечении растущего организма.

**Значимость полученных результатов для развития отрасли.** Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, в значительной мере обогащают существующие знания и представления о факторах риска, количественных характеристиках в возрастном аспекте показателей метаболической активности КМБ. Полученные значения КЦЖК, их возрастная динамика у здоровых детей позволяет говорить о закономерностях и тенденциях изменений в норме, и подчеркивают клиническое значение отдельных метаболитов при патологических процессах, связанных с риском нарушения состава кишечного микробиома – у детей после перенесенного оперативного вмешательства на кишечнике

Установленная связь между показателями здоровья беременной женщины (респираторные инфекции), оперативным родоразрешением, видом вскармливания, применением антибактериальной терапии у младенцев с изменениями уровней пропионата, бутирата и суммарного содержания кислот в кале у ребенка, подтверждает существующие данные о связи

микробиома матери и ребенка. В то же время, требуется дальнейшее патогенетическое и клиническое осмысление данных взаимодействий для совершенствования индивидуального подхода в вопросах диспансерного наблюдения пары «мать и дитя» на первом году с целью профилактики дисбиотических нарушений у ребенка. Разработанный способ оценки метаболической активности КМБ у детей раннего возраста представляет собой практическое решение вопроса диагностики нарушений в составе КМБ у детей 1, 2 и 3 года жизни. На основании перцентильного распределения значений КЦЖК в кале у здоровых детей, с учетом знаний о физиологической роли каждой КЦЖК, суммы кислот и изокилот, является возможным проводить не только диагностику дисбиотических нарушений у детей с различными патологическими состояниями, но и формировать программы их коррекции, профилактики, включая методы нутритивной поддержки.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны. Вынесенные на защиту положения основаны на глубоком анализе данных литературы и критической оценке собственных результатов исследования. Обоснованность и достоверность результатов исследования достигнуты в результате: разработанного дизайна исследования, основанного на проведении 3-х этапов исследования; в соответствии с задачами на каждом этапе – формирования групп сравнительного анализа; формирования выборок исследования, отвечающих законам репрезентативности (объем выборки – 235 человек, соответствие критериям включения и невключения); использования для оценки физического развития современных нормативно-методических материалов (рекомендации ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2017 г.), что позволило максимально объективизировать темпы роста

у детей основной группы наблюдения; применения метода газожидкостной хроматографии для определения КЦЖК в кале; использования комплекса методов статистического анализа, включающего, наряду с традиционной описательной статистикой методы аналитической статистики - для оценки связи – расчеты рисков (АР%, ОШ) и определение этиологического вклада (АП,%) в развитие изучаемого события..

В целом, объем выполненных исследований, лабораторно-инструментальное сопровождение, использованные методы статистического анализа позволяют считать научную новизну, выдвигаемые положения, выводы работы, практические рекомендации аргументированными, обоснованными и достоверными.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов работы.** Результаты диссертационного исследования могут быть использованы на амбулаторном и стационарном этапах наблюдения детей, угрожаемых по развитию дисбиотических нарушений. Разработанный способ оценки метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста позволяет использовать данную методику для скрининговой оценки отклонений метаболической активности в отделениях неонатологии, детской хирургии, гастроэнтерологии. Рекомендуется использовать полученные данные проведенного исследования в работе врача-педиатра и гастроэнтеролога на амбулаторно-поликлиническом приеме с целью выявления дисбиотических нарушений кишечной микробиоты у детей раннего возраста. Материалы диссертационного исследования должны использоваться при реализации образовательных программ подготовки кадров высшей квалификации.

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Федотовой Г. В. принципиальных замечаний не возникло. В порядке дискуссии является возможным задать следующие вопросы:


1. Чем можно объяснить высокий уровень суммарного содержания КЦЖК в кале у детей, перенесших резекцию части кишки в первые месяцы жизни, на протяжении всех 3-х лет наблюдения? Каково клиническое значение высокой суммы кислот для ребенка раннего возраста, независимо от состояния его здоровья?
2. Каковы перспективы внедрения методики определения КЖК в амбулаторную практику?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертационная работа Федотовой Галины Викторовны на тему «Критерии оценки и факторы риска отклонений метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – оптимизация подходов к диагностике нарушений кишечной микробиоты с целью своевременной профилактики и коррекции дисбиотических нарушений и нутритивной недостаточности у детей раннего возраста, - имеющей важное практическое и научное значение для педиатрии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 26.09.2022), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Федотова Галина Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Федотовой Галины Викторовны на тему «Критерии оценки и факторы риска отклонений метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста», обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «.25.» ноября 2022 г. (протокол № 31 ).

Заведующий кафедрой педиатрии  
имени академика Г.Н. Сперанского  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ  
(шифр специальности 3.1.21. Педиатрия)  Захарова Ирина Николаевна

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись д.м.н., проф. Захаровой И.Н. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ   
Доктор медицинских наук, профессор Чеботарева Татьяна Александровна

### Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич,  
Доктор медицинских наук,  
Основное место работы - ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования" Минздрава России  
Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

  
\_\_\_\_\_

Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича  
заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России





Чеботарева Т.А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru

5 декабря 2022 года

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации.</p>	<p>Дмитрий Алексеевич Сычев Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, Ректор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации</p>	<p>Мирзаев Карин Бадавиевич Доктор медицинских наук, Проректор по научной работе и инновациям</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Захарова Ирина Николаевна Доктор медицинских наук (3.1.21. – Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Захарова, И.Н. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста с нарушениями пищеварения / И.Н. Захарова, Н.Г. Сутян, М.Д. Ардатская // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия – 2011. – №29. – С.16-21.</li> <li>2. Захарова, И.Н. Клинические возможности мультипробиотиков в практике педиатра / И.Н. Захарова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 40. – С. 32-38.</li> <li>3. Захарова, И.Н. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери) / И.Н. Захарова, А.Е. Кучина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 27-35.</li> <li>4. Микробиота грудного молока / И. М. Османов, И. Н. Захарова, Д. А. Сычев [и др.] //Премия города Москвы в области медицины: Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2020 году. – Москва - 2021. – С.86.</li> <li>5. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации / С. Е. Украинцев, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 2(28). – С. 28-38.</li> <li>6. Дмитриева, Ю. А. Роль питания в процессе постнатального становления желудочно-кишечного тракта ребенка / Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова //</li> </ol>

## Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1, стр.1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук,  
проректор по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук К.Б. Мирзаева заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России, д.м.н., профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна