ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней имени профессора В.В. Юрьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новиковой Валерии Павловны на диссертационную работу Смолко Наталии Андреевны на тему «Влияние кишечной микробиоты и кишечного барьера на состояние здоровья детей с расстройством аутистического спектра», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2025 г., более 1 миллиарда человек во всем мире страдают психическими расстройствами, что приводит к значительным человеческим и экономическим потерям. Особую тревогу вызывает детско-подростковый контингент: в глобальном масштабе средняя распространенность диагностируемых психических расстройств у детей и подростков превышает 11%, и около половины случаев серьезных психических расстройств дебютируют до 18 лет. Среди наиболее распространенных нарушений нервно-психического развития у детей одну из важнейших позиций занимает расстройство аутистического спектра (РАС). При этом данная патология выходит за пределы узкоспециальной психиатрии и требует пристального внимания со стороны педиатрии как интегрирующей дисциплины. Крупнейший метаанализ, охвативший более 21 миллиона детей в возрасте от 3 до 18 лет, показал, что глобальная распространенность РАС составляет 0,77%, при этом среди мальчиков показатель достигает 1,14%.

Столь широкая распространенность делает особенно актуальным углубленное изучение механизмов развития расстройства. Однако несмотря на активные исследования, вопросы этиологии и патогенеза РАС остаются нерешенными. В последние годы внимание исследователей все больше привлекает концепция оси «микробиота–кишечник–мозг», рассматриваемая как один из возможных механизмов, опосредующих влияние кишечной среды на функционирование нервной системы. Накопленные данные свидетельствуют о том, что у детей с РАС значительно чаще, чем у нейротипичных сверстников, выявляются изменения кишечной микробиоты: снижение микробного разнообразия и дисбаланс основных ее представителей. Принципиально важно, что вмешательства, ориентированные на модуляцию кишечной микробиоты, демонстрируют потенциал в коррекции как желудочно-кишечных, так и поведенческих симптомов РАС. При этом зачастую результаты неоднородны, что отражает сложность взаимосвязей между микробиотой и клиническими проявлениями РАС. Особого внимания заслуживают нарушения пищевого

поведения у детей с РАС, которые могут модулировать состав кишечной микробиоты. У детей с РАС также чаще выявляются сопутствующие соматические заболевания, вносящие вклад в развитие дисбиоза и повышение проницаемости кишечного барьера. Особое значение приобретает изучение взаимосвязей между микробиотой, кишечным барьером и показателями нервно-психического развития: накопленные данные свидетельствуют о вкладе этих факторов в формирование нервно-психической симптоматики. Однако целостное понимание этих связей отсутствует, а проспективных исследований, оценивающих динамику микробиологических, барьерных и клинических показателей на фоне коррекции, явно недостаточно.

Таким образом, изучение взаимосвязей между характером питания, таксономическим составом кишечника, состоянием кишечного барьера и показателями нервно-психического развития у детей с РАС представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Диссертационная работа Смолко Наталии Андреевны «Влияние кишечной микробиоты и кишечного барьера на состояние здоровья детей с расстройством аутистического спектра» направлена на решение именно этой проблемы и отвечает насущным потребностям клинической практики, что подтверждает высокую актуальность и своевременность настоящего исследования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В работе впервые на отечественной выборке детей с РАС проведено комплексное изучение кишечной микробиоты, состояния кишечного барьера и их взаимосвязи с характером питания, пищевым поведением и показателями нервно-психического развития. Систематических исследований, объединяющих эти аспекты, в мировой литературе крайне мало, что определяет оригинальность представленного диссертационного исследования.

Важнейшим элементом научной новизны является проспективный дизайн: микробиота кишечника изучена у детей с РАС до и после комплексной коррекции, включавшей диетотерапию (6 месяцев) и прием синбиотика (1,5 месяца). Установлено, что на фоне проведенного вмешательства у детей с РАС сохраняются характерные дисбиотические сдвиги: повышенная представленность таксонов с провоспалительным потенциалом *Prevotella*, *Methanobrevibacter*, *Sarcina*, RF39 и снижение численности *Roseburia*, Eubacterium xylanophilum group, Eubacterium ventriosum group.

В работе впервые выявлены положительные корреляции между концентрациями фекального кальпротектина, фекального зонулина и относительной численностью бактерий родов *Dorea* и *Streptococcus*, обладающих провоспалительными свойствами, что расширяет представления о микробных маркерах нарушений кишечного барьера при РАС.

Автором впервые показано, что комплексная коррекция сопровождается снижением кишечной проницаемости, о чем свидетельствует динамика уровня фекального зонулина. Наиболее выраженный эффект демонстрируется при использовании ротационной диеты.

Существенным вкладом в понимание оси «микробиота–кишечник–мозг» являются установленные автором ассоциации между отдельными параметрами нервно-психического развития и составом кишечной микробиоты. В частности, отсутствие стабильного зрительного контакта, выраженные нарушения речевого развития и преимущественно невербальный способ коммуникации ассоциированы с более низким альфа-разнообразием и уменьшением представленности таксонов с протективными свойствами.

Теоретическая значимость исследования состоит в формировании целостного представления о состоянии микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС во взаимосвязи с питанием, пищевым поведением, нервно-психическим развитием. Полученные данные позволили автору сформулировать практические рекомендации для врачей различного профиля, в первую очередь педиатров и гастроэнтерологов.

Статистическая обработка проведена в соответствии с современными требованиями с применением критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, U-критерия Манна–Уитни, теста Краскела–Уоллиса, теста Данна с поправкой Бенджамини–Хохберга, критерия Уилкоксона, коэффициента Спирмена, критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты имеют прямое прикладное значение для педиатрической практики и детской гастроэнтерологии. Проведенное исследование позволило охарактеризовать состав кишечной микробиоты и состояние кишечного барьера у детей с РАС, а также оценить их динамику на фоне коррекции питания (ротационная или элиминационная диета) и приема синбиотика, что легло в основу конкретных рекомендаций по ведению данной категории пациентов.

Практическая ценность работы определяется тем, что автором предложены рекомендации, предусматривающие целенаправленное воздействие на сопутствующие нарушения микробиоты кишечника и кишечного барьера. Такой подход позволяет влиять на звенья оси «микробиота–кишечник–мозг» и создает предпосылки для более комплексного сопровождения пациентов с РАС.

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедр ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и в практическую работу ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9» г. Казани.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают достаточной обоснованностью и достоверностью и соответствуют требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

Цель и задачи исследования сформулированы на основании анализа отечественной и зарубежной литературы и отражают недостаточно изученные и противоречивые аспекты взаимосвязи микробиоты кишечника, кишечного барьера, пищевого поведения и нервно-психического развития детей с РАС. Методологическая основа работы выстроена корректно и опирается на современные методы статистической обработки данных. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением широкого спектра клинико-лабораторных методов. Положения, выносимые на защиту, аргументированы фактическими результатами и согласуются с поставленными целью и задачами. Выводы и практические рекомендации в полной мере отражают содержание проведенного исследования.

Основные результаты исследования доложены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня, что свидетельствует о признании работы научным сообществом. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 – в изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science. Получено 2 свидетельства государственной регистрации баз данных.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №11 от 19.12.2023). Работа выполнена при поддержке гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (№2/22-6 от 01.08.2022; НИР 69-023-202), а также субсидии, выделенной ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности (проект №FZSM-2023-0011).

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Смолко Н.А. выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав «материал и методы исследования», «результаты», заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 265 источников, из них 218 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 8 рисунками, 4 приложениями.

Введение содержит обоснование актуальности темы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, сведения о достоверности результатов, личном вкладе автора и внедрении.

В главе 1 «Обзор литературы» представлены современные данные о распространенности РАС, особенностях питания, пищевого поведения. Описаны особенности состава кишечной микробиоты, состояния кишечного барьера, роли оси «микробиота–кишечник–мозг» в формировании симптомов расстройства. Дополнительно в главе обсуждается роль сопутствующей соматической патологии

в формировании микробиоты кишечника, представлены существующие подходы к коррекции выявляемых нарушений. Обзор завершается обоснованием нерешенных вопросов, что логично подводит к цели и задачам исследования.

Во 2 главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн работы, подробно описаны критерии включения и невключения пациентов в исследование. Автором охарактеризованы клинические особенности исследуемых групп, лабораторные методы, примененные в работе: определение качественного и количественного состава микробиоты кишечника методом секвенирования 16S рРНК, оценка состояния кишечного барьера (фекальный кальпротектин и фекальный зонулин), дополнительное определение уровней общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE к пищевым аллергенам. Отдельное внимание уделено методам статистической обработки данных, что обеспечивает объективность оценки полученных результатов и подтверждает достоверность сделанных выводов. Используемые методы соответствуют современным требованиям и адекватны поставленным задачам.

В главах «Результаты собственных исследований» последовательно решаются поставленные задачи. В 3 главе «Характеристика состава микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС» представлены данные о состоянии микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС в сравнении с контрольной группой. На основании двухэтапного анализа автором установлены характерные дисбиотические изменения, включающие повышенную относительную численность таксонов с провоспалительным потенциалом: *Prevotella, Methanobrevibacter, Sarcina*, RF39 и снижение представленности продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) *Roseburia*, Eubacterium xylanophilum group, Eubacterium ventriosum group. Эти данные согласуются с результатами ряда зарубежных исследований и расширяют представления о характере дисбиотических нарушений при РАС.

Представлены данные о различиях в составе кишечной микробиоты в зависимости от типа диеты – ротационной или элиминационной. Полученные результаты могут учитываться при выборе подходов к коррекции питания у детей с РАС. Проведен анализ и выявлены статистически значимые корреляции между фекальным кальпротектином, фекальным зонулином и относительной численностью некоторых провоспалительных таксонов. Обнаружение указанных корреляций представляет интерес, поскольку подтверждает связь между микробным составом и состоянием кишечного барьера.

Также в главе продемонстрировано снижение уровня фекального зонулина на фоне диетотерапии и применения синбиотика, наиболее выраженное на ротационной диете. Этот результат имеет практическое значение, так как показывает возможность целенаправленного воздействия на кишечный барьер у детей с РАС.

В 4 главе «Состав кишечной микробиоты и состояние кишечного барьера при различных показателях нервно-психического развития» представлен анализ взаимосвязей между составом кишечной микробиоты, состоянием кишечного барьера и показателями нервно-психического развития. Наиболее четко

прослеживаются ассоциации между выраженностью нарушений речевого развития, зрительного контакта, способа обращения ко взрослому и такими параметрами, как альфа-разнообразие и относительная численность отдельных протективных таксонов и продуцентов КЦЖК. Выявленные ассоциации подтверждают наличие взаимосвязей в рамках оси «микробиота–кишечник–мозг» и имеют значение для понимания патогенетических механизмов РАС. Следует отметить, что данные связи носят ассоциативный характер, что не позволяет делать однозначных выводов о причинно-следственных отношениях, однако не умаляет их значимости для понимания патогенеза РАС.

Отдельный этап работы посвящен изучению уровня общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам у детей с РАС. Полученные результаты не согласуются с некоторыми литературными данными о более высокой частоте IgE-сенсибилизации при РАС, что может свидетельствовать о гетерогенности изучаемой популяции и обосновывает необходимость дальнейших исследований.

В заключении автор сопоставляет полученные результаты с данными предшествующих исследований, объясняет причины совпадений и различий, обсуждает возможные механизмы выявленных закономерностей. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает основные положения, результаты и выводы диссертации и дает полное представление о выполненной работе.

По содержанию и методологии работы принципиальных возражений нет.

По ходу прочтения диссертации возникли следующие вопросы:
1.Имеются ли различия в микробиоме у пациентов с различными вариантами РАС? Возможна ли в связи с этим персонифицированная терапия пробиотиками
2. Какова по вашему мнению должна быть длительность назначения пробиотиков при РАС?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Смолко Наталии Андреевны «Влияние кишечной микробиоты и кишечного барьера на состояние здоровья детей с расстройством аутистического спектра», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Файзуллиной Резеды Абдулахатовны, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение значимой научной задачи в области педиатрии по совершенствованию подходов к коррекции нарушений микробиоты кишечника и кишечного барьера у детей с РАС на основе изучения состава микробиоты, маркеров кишечной проницаемости и воспаления.

Актуальность, степень обоснованности, научно-практическая значимость научных положений, выводов и рекомендаций, научная новизна и достоверность полученных результатов диссертации соответствуют требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, установленным пунктом 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации №905 от 18 июля 2026 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней
имени профессора В.В. Юрьева
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Валерия Павловна Новикова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Валерии Павловны Новиковой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
кандидат филологических наук, доцент

Ирина Ивановна Могилева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
тел. +7 (812) 295-06-46
E-mail: spb@gpmu.org

21.10.2026