

## **Отзыв**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Петуниной Нины Александровны на диссертационную работу Лобановой Кристины Геннадьевны «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология**

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время установлено, что кишечная микробиота способна оказывать влияние на активность печеночного глюконеогенеза и чувствительность тканей к инсулину, синтез инсулина и инкретиновых гормонов, контроль центральной регуляции аппетита и процессы хронического метаболического воспаления. Следовательно, изменение состава и функциональных особенностей кишечной микробиоты ассоциировано с возникновением сахарного диабета 2 типа (СД2).

В течение последнего десятилетия в США, Китае, странах Европы активно изучался характер изменения бактериального состава толстого кишечника у пациентов с СД2. Однако в России крупномасштабных исследований, оценивающих бактериальное разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с данным заболеванием, не проводилось. Важно отметить, что изучение бактериального состава кишечника пациентов с СД2 позволило бы выявить кишечные биомаркеры заболевания, на основании комплексной оценки которых было бы возможно разработать предсказательную модель возникновения СД2.

Также важно отметить, что данные, позволяющие оценить взаимосвязь кишечной микробиоты с ключевыми патогенетическими звеньями развития СД2 (инсулинорезистентность, дисфункция островкового аппарата поджелудочной железы, нарушение инкретинового эффекта), а также с клинико-лабораторными характеристиками пациентов с СД2 крайне малочисленны, а в

России – отсутствуют. В связи с чем в настоящее время не представляется возможным использовать результаты анализа кала на 16S РНК секвенирование, позволяющего установить бактериальный состав кишечника человека, для стратификации риска развития и прогрессии СД2, определения характера течения заболевания и разработки дополнительных микробиотических критериев, на основании которых можно было бы улучшить персонализированный подход к ведению пациентов с СД2.

Таким образом, изучение взаимосвязи КМ с фенотипическими, клинико-лабораторными и гормональными показателями пациентов с данным заболеванием, позволило бы не только расширить имеющееся представление о причинно-следственной связи между кишечной микробиотой и СД2, но и разработать модель оценки риска возникновения/прогрессии заболевания и оптимизировать уже известную патогенетически обоснованную стратегию выбора стартовой сахароснижающей терапии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с немногочисленными данными, опубликованными отечественными и зарубежными учеными по теме диссертационной работы. Цели и задачи исследования сформулированы четко. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Полученные в ходе исследования результаты в виде клинических рекомендаций по ведению пациентов с впервые выявленным СД2 внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГКБ им. В.П. Демикова (04.04.2022), эндокринологического отделения клинко-диагностического центра филиала «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России (08.04.2022). Полученные в ходе исследования научные положения внедрены в учебный план кафедры эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова по



дисциплине «эндокринология» для преподавания студентам, ординаторам и аспирантам (04.04.2022).

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации автором опубликовано 5 научных работ в рецензируемых научных изданиях.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, подтверждается достаточным числом наблюдений (группа исследования состоит из 100 пациентов с впервые выявленным СД2, которые ранее не получали сахароснижающей терапии), обоснована выбором высокоточных лабораторных и генетических (16S рРНК секвенирование кишечного метагенома) методов исследования. Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа.

В качестве теоретической и методологической базы автором использованы труды ведущих отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению состава кишечной микробиоты у пациентов с СД2, взаимосвязи кишечной микробиоты с фенотипическими и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с данным заболеванием, а также влиянию кишечной микробиоты на ключевые патогенетические механизмы возникновения СД2.

В диссертационной работе автором установлено, что для пациентов с впервые выявленным СД2 характерно преобладание на родовом уровне *Bacteroides*, *Alistipes* и *Blautia*, а также наличие трех энтеротипов и четырех доминирующих «микробиотических кооперативов. Доказана патогенетическая роль кишечной микробиоты в развитии СД2: «микробиотический кооператив-1» ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и дисфункции L-клеток кишечника, а «микробиотический кооператив-2» связан с дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -

клеток поджелудочной железы. Показано, что энтеротипы и «микробиотические кооперативы» напрямую не ассоциированы с показателями углеводного обмена, но «Микробиотические кооперативы -1 и -3» связаны с ожирением. Также впервые было определено, что «микробиотические кооперативы» связаны с эффективностью стартовой сахароснижающей терапии.

Анализ комплексной оценки полученных результатов позволил установить, что на основании выявления энтеротипа и доминирующего «микробиотического кооператива» можно определить риск развития СД2 и оценить характер течения и прогрессии заболевания. Более того, выявление доминирующего «микробиотического кооператива», определяющего фенотипические, клинико-лабораторные и гормональные особенности СД2, может быть использовано в качестве дополнительного критерия при персонализации сахароснижающей терапии.

Все полученные автором результаты могут быть использованы в клинической практике с целью оптимизации ведения и лечения пациентов с впервые выявленным СД2.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена в классическом стиле на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 192 наименования, в том числе 181 иностранный и 11 отечественных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 29 рисунками.

Во введении дано обоснование к проведению данного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. Научная новизна и практическая значимость работы прослеживается непосредственно из полученных данных и не вызывает сомнений. В первой главе представлен четко структурированный и иллюстрированный подробный анализ литературы, детально освещается



современное состояние вопроса. Во второй главе представлены дизайн исследования, освещены материалы и методы, описана статистическая обработка и анализ полученных результатов. В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Четко охарактеризована динамика всех исследуемых параметров: проведено изучение взаимосвязи между ключевыми характеристиками кишечной микробиоты (энтеротипы, «микробиотические кооперативы», соотношение F/B, показатели  $\alpha$ -разнообразия и метаболические пути синтеза бутирата и пропионата) и исходными параметрами пациентов (антропометрическими, клинико-лабораторными, гормональными). В четвертой главе проводится обсуждение с сопоставлением литературных данных с данными, полученными в исследовании. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и подтверждены результатами проведенного исследования. Основные положения, выносимые на защиту и выводы обоснованы и логически следуют из материалов исследования.

Общее впечатление о работе положительное. Диссертация представляет собой законченный научный труд, изложен подробно, логично, хорошо проиллюстрирован таблицами и рисунками. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Замечаний по оформлению диссертации нет.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

Диссертационная работа Лобановой Кристины Геннадьевны «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной исследовательской работой, обладающей научной новизной, имеющей теоретическое и практическое значение, представляющей собой научное достижение в области эндокринологии, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства



РФ № 842 от 24.09.2013г. (в редакции от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Лобанова Кристина Геннадьевна заслуживает искомой ученой степени по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Заведующий кафедрой эндокринологии  
института клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Петунина Нина Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора члена-корреспондента РАН Петуниной Нины Александровны заверяю:

Ученый секретарь научного совета  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Доктор медицинских наук  
главный научный сотрудник



Воскресенская Ольга Николаевна

«06» сентября 2022г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2  
E-mail: rektorat@sechenov.ru  
Тел.: +7(499) 248-05-53