

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России,  
д-р мед. наук, профессор  
Н.И. Крихели**



12 сентября 2022 г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России о научной и практической ценности диссертации Лобановой Кристины Геннадьевны «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология**

#### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа К.Г. Лобановой посвящена изучению влияний кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) и эффективность стартовой сахароснижающей терапии.

Известно, что при изменении бактериального состава и функциональных особенностей кишечной микробиоты увеличивается риск развития СД2. Тем не менее, на сегодняшний день имеются дискордантные данные о влиянии тех или иных кишечных бактерий на возникновение заболевания. Более того, в литературе имеется ограниченное количество исследований, в которых оценивается взаимосвязь кишечной микробиоты с фенотипическими, клинико-лабораторными и гормональными особенностями пациентов с СД2. В связи с чем, в настоящее время не представляется возможным идентифицировать кишечные биомаркеры, на основании которых можно было бы



стратифицировать риск развития и прогрессирования СД2, выявить ведущий патогенетический дефект и определять характер течения заболевания.

Более того, в литературе имеются ограниченные данные о влиянии кишечной микробиоты на эффективность сахароснижающей терапии, что не позволяет использовать кишечную микробиоту в качестве дополнительного критерия для персонализации стартовой сахароснижающей терапии.

Недостаточность сведений по вышеуказанным вопросам является весьма перспективной и актуальной областью научного исследования, так как на основании идентификации «микробиотических маркеров», ассоциированных с ведущим патогенетическим дефектом СД2, углеводными и липидными показателями пациентов, риском развития ожирения и характером перераспределения жировой ткани, эффективностью проводимой сахароснижающей терапии, в будущем можно оптимизировать алгоритм ведения данных пациентов и усовершенствовать уже имеющиеся критерии выбора стартовой сахароснижающей терапии.

В связи с тем, что диссертационная работа К.Г. Лобановой посвящена установлению связи кишечной микробиоты с ключевыми патогенетическими звеньями развития СД2, выявлению взаимосвязи кишечной микробиоты с клинико-лабораторными характеристиками пациентов с СД2, а также изучению влияний кишечной микробиоты на эффективность стартовой сахароснижающей терапии, данная работа является крайне актуальной.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Результаты проведенной работы расширили имеющиеся представления о таксономическом составе и функциональных особенностях кишечной микробиоты у пациентов с СД2. Были выявлены ранее не описанные на пациентах с СД2 три энтеротипа, отражающие таксономический состав кишечной микробиоты и 4 доминирующих «микробиотических кооператива», определяющие функциональный потенциал бактерий кишечника.



На основании бактериального состава 3-х уникальных энтеротипов и 4-х доминирующих «микробиотических кооперативов» у пациентов с впервые выявленным СД2 были описаны фенотипические, клинические и лабораторные особенности заболевания, а также установлено влияние кишечной микробиоты на ведущие патогенетические дефекты СД2: инсулинорезистентность, дисфункцию  $\alpha$ -  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и L-клеток кишечника, что позволяет выделять доминирующий механизм развития заболевания и установить характер течения СД2.

Также автором предложена концепция использования уникальных для СД2 четырех доминирующих «микробиотических кооперативов» в качестве нового критерия персонализации патогенетически обоснованного выбора стартовой сахароснижающей терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования не только расширяют ранее имеющееся представление о причинно-следственной связи между кишечной микробиотой и СД2, но и позволяют идентифицировать кишечные биомаркеры (энтеротипы или «микробиотические кооперативы»), ассоциированные с ключевыми звеньями патогенеза СД2, антропометрическими характеристиками, углеводными и липидными показателями пациентов с данным заболеванием, комплексная оценка которых позволяет более персонализировано осуществлять ведение и лечение пациентов с СД2. Таким образом, полученные автором данные являются важными как с практической, так и с научной точки зрения.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, подтверждается достаточным числом наблюдений (группа исследования: 100 пациентов с впервые выявленным СД2, которые ранее не получали сахароснижающей терапии), обоснована выбором высокоточных лабораторных и инструментальных методов исследования.



Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа. Статистическое сравнение данных кишечной микробиоты, полученных на платформе “Кномикс-Биота” с клинико-лабораторными показателями проводилось с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Проверка нормальности распределения - при помощи критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания признаков с нормальным распределением использовалось среднее значение, с ненормальным распределением - медиана.

Сравнение двух групп по количественному признаку выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Сравнение количественных признаков «до-после» - с помощью парного t-критерия Стьюдента и T-критерия Уилкоксона. При сравнении количественных признаков для трех и более групп - однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение качественных данных – при помощи таблиц сопряженности  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера. Для выявления взаимосвязи между двумя количественными признаками использовались коэффициенты корреляции  $r_{xy}$  Пирсона и  $r_{xy}$  Спирмена. Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 5 печатных работ - в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики**

Научно-исследовательская работа К.Г. Лобановой имеет высокую практическую значимость.

Полученные результаты вносят значительный вклад в развитие современных взглядов об особенностях влияния кишечной микробиоты на гормональные и метаболические характеристики пациентов с СД2 и



расширяют имеющееся ранее представление о таксономических и функциональных особенностях кишечной микробиоты у пациентов с СД2.

На основании результатов проведенного исследования, разработаны практические рекомендации по использованию энтеротипов и доминирующих «микробиотических кооперативов» для оценки риска развития и прогрессирования СД2 и определению фенотипических, клинико-лабораторных и гормональных особенностей заболевания, на основании комплексной оценки которых осуществляется персонализированный подход к ведению пациентов. Также разработаны практические рекомендации по использованию «микробиотических кооперативов» в качестве дополнительных прогностических критериев при выборе стартовой сахароснижающей терапии.

Впервые описанные взаимосвязи энтеротипов и «микробиотических кооперативов» с ключевыми патогенетическими механизмами СД2 (инсулинорезистентностью, дисфункцией  $\alpha$ - $\beta$ -клеток поджелудочной железы и L-клеток кишечника) и клинико-лабораторными показателями пациентов с данным заболеванием открывают перспективы новых исследований в эндокринологии, направленных на возможности профилактики развития СД2 и разработки предсказательной модели развития данного заболевания.

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, эндокринологического отделения клинико-диагностического центра филиала «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России.

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.



## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа К.Г. Лобановой построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, глоссария и списка используемой литературы. Диссертация изложена на 166 страницах печатного текста, иллюстрирована 50 таблицами и 29 рисунками. Список литературы представлен 192 источниками, из которых 11 отечественных и 181 зарубежных.

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 подробный обзор литературы, детально освещается современное состояние вопроса. Отображены данные как отечественных, так и зарубежных ученых. Во второй главе подробно представлена характеристика обследованных пациентов, изложены критерии включения и невключения пациентов в исследование, отражены методы статистической обработки и анализа полученных результатов. В третьей главе представлены результаты проведенных исследований и их обсуждение. Установлено наличие 3 энтеротипов и 4 доминирующих «микробиотических кооператива», ассоциированных с риском развития заболевания. Доказана патогенетическая роль кишечной микробиоты в развитии СД2: «микробиотический кооператив-1» ассоциирован с развитием тканевой инсулинорезистентности и дисфункции L-клеток кишечника, а «микробиотический кооператив-2» связан с дисфункцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Выявлено, что кишечная микробиота напрямую не связана с характером выраженности углеводных нарушений, однако «микробиотические кооперативы -1 и 3» связаны с ожирением. Определено, что «микробиотические кооперативы» могут быть использованы в качестве критериев оценки эффективности стартовой



сахароснижающей терапии. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы будут использованы при ведении и лечении пациентов с впервые выявленным СД2. Основные результаты диссертационного исследования рекомендуется включить в образовательные программы высшего профессионального и дополнительного образования, осуществляющих подготовку медицинских кадров и профессорско-преподавательского состава.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе К.Г. Лобановой «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии» нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация К.Г. Лобановой на тему «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – оптимизация алгоритма ведения и лечения пациентов с впервые выявленным СД2 в зависимости от исходного состава кишечной микробиоты. По своей актуальности, научно-практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достижений и новизне диссертация К.Г. Лобановой на тему «Влияние кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,



