

## ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета на диссертацию КОТРОВОЙ АННЫ ДМИТРИЕВНЫ на тему «Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни».

### **Актуальность темы диссертации и научная новизна**

Метаболический синдром (МС) является мультифакторным заболеванием, в патогенез которого вовлекаются различные органы и системы, в том числе и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), который играет важную роль в развитии ожирения благодаря своему вкладу в появление чувства насыщения и сытости, выработку гормонов, влияющих на аппетит, инкретинов, которые, в конечном итоге, формируют положительный энергетический баланс, что приводит к ожирению. Органы ЖКТ являются как органами-мишенями при МС, так и активными участниками патогенеза ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. На фоне ожирения увеличивается размер адипоцитов, что приводит к повышению концентрации медиаторов воспаления и развитию инсулинорезистентности (ИР). Известно, что микробиота кишечника (МК) участвует во многих метаболических процессах в организме человека, что дает основания предполагать наличие взаимосвязи изменений МК с развитием и/или прогрессированием различных патологических состояний, в том числе и МС. Особенно важным является детектирование связи критериев МС с качественными и количественными характеристиками состава кишечной микробиоты и ее метаболитов. В этой связи изучение влияния отдельных бактериальных таксонов микробиоты кишечника на формирование абдоминального ожирения и ассоциированных с ним нарушений углеводного и липидного обменов представляется крайне актуальной научной задачей данного исследования, что поможет созданию прогностической модели развития МС на основе полученных данных состава МК и его эффективной комплексной терапии с применением про-, пре- и симбиотиков, а также возможно, фекальной трансплантации.

Научная новизна данного научного исследования состоит в том, что впервые Российской Федерации дана характеристика состава микробиоты толстой кишки пациентов с МС с использованием двух методик (ПЦР-РВ и секвенирования гена 16S рРНК) и рассмотрены связи критериев МС с отдельными таксонами бактерий толстого кишечника по результатам секвенирования гена 16S рРНК.

### **Общая оценка работы**

Цель данного исследования заключалась в клинической оценке состава МК у больных с МС для выявления таксонов бактерий, потенциально ассоциированных с формированием ожирения. Обследовано 113 больных, разделенных на 2 группы: основную (n=59)- больные с избыточной массой тела и ожирением 1-3 степени и метаболическими нарушениями липидного и/или углеводного обмена (29 мужчин и 30 женщин, средний возраст 44 года), соответствующие критериям МС согласно национальным клиническим рекомендациям 2017 года; и контрольную (n=54) – больные с нормальной массой тела ( $18,5 < \text{ИМТ} < 25$ ) и без метаболических нарушений. Группы были сопоставимы возрасту, полу и росту. МС документировали по следующим параметрам: центральный (абдоминальный) тип ожирения по ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, в сочетании с двумя из нижеуказанных критериев: артериальная гипертензия ( $\text{АД} > 130/85$  мм рт ст), повышение ТГ ( $> 1,7$  ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП ( $> 3,0$  ммоль/л), гипергликемия

натошак (глюкоза в плазме крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л).

Для оценки метаболических и микробиотических нарушений пациенты были обследованы: определялись уровни глюкозы натощак, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПВП, ЛПНП, СРБ сыворотки крови, проводились антропометрия с расчетом ИМТ и измерения окружности талии (ОТ), измеряли уровни АД. Всем больным выполняли исследование микробиоценоза толстой кишки с помощью ПЦР-РВ кала (тест-система «Колонофлор-16»), 20 больным с основной группы и 7 – из контрольной было проведено исследование микробиоты толстой кишки методом секвенирования гена 16S рРНК.

Анализ полученных данных проводился с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26 и программы Stattech.

По результатам исследования выявлены особенности качественного и количественного состава бактерий толстой кишки у пациентов с МС: более частое представительство бактерий типа *Actinobacteria*, рода *Prevotella* spp и рода *Actinomyces* spp при меньшей встречаемости *Bifidobacterium*. Установлены корреляционные связи бактерий *Parvimonas micro*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Akkermansia muciniphila* с уровнем общего ХС крови, *Parvimonas micro*, *Bacteroides thetaiotaomicron* с ЛПНП, а также уровня глюкозы крови натощак с *Parvimonas micro*, что указывает на потенциальное участие этих бактерий в липидном и углеводном обменах у пациентов с МС. Отмечено чаще встречающееся большее количество *Akkermansia* у женщин, чем у мужчин, что указывает на необходимость дифференцированного подхода к оценке микробиоты кишечника при МС с учетом пола. Получена положительная корреляция уровня СРБ с количеством *Bifidobacterium*, что может подтверждать связь микробиоты толстой кишки с формированием системного воспаления, наблюдаемого при МС.

Исследователем сформулирована практическая значимость исследования, которая заключается в том, что при выборе тактики ведения больных с МС для оценки «ответа» больного на диетотерапию целесообразно производить расчет соотношения родов бактерий, характеризующих микробиоту толстой кишки пациентов с МС.

Диссертационное исследование было поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках конкурса «Аспиранты» 2020 года (номер проекта 20-315-90106/20, руководитель – А Н Шишкин, исполнитель – А Д Котрова). Работа проводилась на базе СПбГБУЗ «Александровская больница» кафедры факультетской терапии ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет» и в СПбГБУЗ «Городская поликлиника №32».

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы из 234 источников, из которых 29 – отечественных и 205 работ зарубежных авторов. Объем диссертации 105 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 25 рисунками. Под руководством научного руководителя профессора Шишкина А.Н, автор разработал дизайн исследования, систематизировал практические результаты, сформулировал основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации, самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы.

Методологическая основа диссертационной работы сформулирована путем последовательного применения методов научного познания: общенаучных и специальных. Актуальность, цели и

задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, сформулированы на основании анализа отечественной и зарубежной литературы. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов статистического анализа. Результаты диссертационного исследования широко представлены на многочисленных российских и зарубежных конференциях и внедрены в практическую деятельность 1-го и 2-го терапевтических отделений СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №32» и в отделениях СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета.

По теме диссертации опубликованы 28 печатных работ, в том числе 10 – в рецензируемых журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии РФ, 8 – в журналах, входящих в международную базу Scopus.

В ходе знакомства с диссертацией возник вопрос, на который хотелось бы получить комментарии исследователя: - почему для оценки нарушений углеводного обмена использовался уровень глюкозы плазмы крови натощак, а не содержание гликозилированного гемоглобина?

#### Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация КОТРОВОЙ АННЫ ДМИТРИЕВНЫ на тему «Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 №11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель КОТРОВА АННА ДМИТРИЕВНА заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 13.1.18. «Внутренние болезни». Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры пропедевтики

внутренних болезней Первого

Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета имени Павлова

