

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета д.м.н. Мазуренко Сергея Олеговича 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 исследования**

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной инвалидизации и смерти населения развитых стран. Еще в начале 20го столетия отечественные ученые Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников и Д.М. Гротель обратили внимание на сочетание артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного, липидного обмена и гиперурикемией. Дальнейшее изучение этих взаимосвязей во второй половине 20го века привело нескольких исследователей (Е. Camus, M. Henefeld, W. Leonhardt) к идее выделения отдельного синдрома, который был назван «метаболическим». Ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, гиперурикемия и следующие за ними заболевания сердечно-сосудистой системы приобрели эпидемический характер. В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост интереса исследователей к проблемам метаболического синдрома, изучаются различные аспекты его патогенеза, включая влияние микробиоты человека. Накопленные данные демонстрируют очевидную связь микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте человека, с патогенезом метаболического синдрома. Но несмотря на значительное количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных этой проблеме, на карте метаболического синдрома остается много белых пятен, ожидающих глубокого изучения. Поэтому актуальность темы диссертационного исследования Котровой Анны Дмитриевны не вызывает сомнений.

## **Оценка новизны и достоверности научных результатов**

Новизна и достоверность представленного исследования достигнуты благодаря используемым для изучения микробиоты толстой кишки пациентов с метаболическим синдромом методикам, которые включали полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени и секвенирование гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты. Впервые дана характеристика состава микробиоты толстой кишки пациентов с метаболическим синдромом в России. Использованный в исследовании набор реагентов позволил изучить не только общую бактериальную массу, но и выделить отдельных микроорганизмов, населяющих кишечник пациентов, включенных в исследование. Достоверность исследования также обеспечена достаточным количеством исследуемых пациентов с метаболическим синдромом (59) и пациентов контрольной группы (54). Статистическая обработка полученных результатов не вызывает нареканий.

## **Оформление диссертации, полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и апробация результатов исследования.**

Диссертация оформлена в соответствии с общепринятыми правилами, содержит все необходимые разделы, изложена на 105 страницах формата А4 и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной пациентам и методам исследования, главы, освещающей непосредственно результаты исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа хорошо иллюстрирована 11 таблицами, 25 рисунками. Библиографический указатель содержит 234 источника, из которых 29 отечественных работ и 205 работ зарубежных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, изложены цель и задачи исследования, подчеркнута научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, описана методология исследования, перечислены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы освещает современные представления о метаболическом синдроме, приводятся также исторические сведения о разработке проблемы. Сделан акцент на вкладе отечественных ученых в изучение метаболического синдрома. Обсуждены диагностические критерии синдрома. Автор приводит современные представления о патогенезе метаболического синдрома и посвящает четыре раздела обзору литературы, рассматривающей роль микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома, ее состав, влияние на развитие метаболических нарушений, системных воспалительных реакций организма. Также описаны результаты исследований влияния терапевтических мероприятий, модифицирующих микробиоту пациентов, на показатели метаболического синдрома.

В разделе «Материалы и методы» детально описан дизайн исследования, представлена клиническая характеристика обследованных пациентов, перечислены методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также методы статистической обработки полученных в исследовании данных.

В разделе «Результаты исследования» подробно представлена сравнительная характеристика показателей липидного спектра, глюкозы плазмы крови и С-реактивного белка у обследованных пациентов основной и контрольной групп, результаты полимеразной цепной реакции кала с указанием количества пациентов с изменениями микробиоты толстой кишки. Выполнены корреляционный и сравнительный анализы полученных показателей. Далее представлены результаты секвенирования гена 16S рРНК и корреляционного анализа между таксонами бактерий, антропометрическими характеристиками пациентов с метаболическим синдромом, показателями липидограммы, глюкозы крови и С-реактивного белка.

В разделе «Обсуждение результатов» выполнен глубокий анализ полученных данных с привлечением материалов, опубликованных другими исследователями.

Выводы диссертации полностью отвечают на вопросы, поставленные в целях и задачах исследования.

Результаты работы доложены на нескольких конференциях и конгрессах национального и международного уровня. Также следует отметить, что диссертационное исследование было поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках конкурса «Аспиранты» 2020 года. По теме диссертации опубликованы 28 печатных работ, в том числе 10 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, 8 - в журналах, входящих в международную базу Scopus.

Работа написана понятным языком. В качестве замечания в будущих публикациях рекомендую вместо «веса пациента» использовать термин «масса тела пациента». Принципиальных замечаний по дизайну исследования, оформлению диссертации нет. Исследование имеет важное научное и прикладное значение.

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить достаточно любопытные результаты, полученные в вашем исследовании. Вы обнаружили умеренную, но достоверную положительную корреляцию между количеством *Bifidobacterium spp.* и уровнем С-реактивного белка в основной и контрольной группе.

Предпринятая вами в обсуждении результатов исследования попытка объяснить данный феномен защитной ролью *Bifidobacterium spp.* в условиях метаболической эндотоксемии и системного воспаления, то есть возможностью данного микроорганизма целенаправленно компенсировать эндотоксемию, действие провоспалительных цитокинов и улучшать толерантность к глюкозе, не могу считать успешной. Бактерии не обладают интеллектом.

Может быть, причина выявленного феномена состоит в другом? Предполагаемый внешний или внутренний фактор, потенцирующий развитие

воспалительных реакций в организме, также создает благоприятные условия для роста *Bifidobacterium spp* в обеих группах.

Хотелось бы услышать ваше мнение. Каким может быть этот фактор?

Второй вопрос. Пожалуйста сообщите какой личный вклад вы внесли в представленное нам исследование?

### **Заключение**

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 3.1.18 Внутренние болезни. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Председатель диссертационного совета, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета

Подпись



Мазуренко Сергей Олегович

Дата 20 января 2023