

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.071.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12 октября 2022 г., № 20

О присуждении Лобановой Крестине Геннадьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Влияние кишечной микробиоты на особенности развития сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии»** по специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки принята к защите 08августа 2022 г., протокол № 20-б диссертационным советом Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, № 2059-2541 от 21.10.2009 г.

Соискатель Лобанова Кристина Геннадьевна, 1994 года рождения, в 2017 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Лобанова Кристина Геннадьевна с февраля 2020 г. по настоящее время является ассистентом кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научный руководитель:

- д.м.н., профессор **Демидова Татьяна Юльевна**, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Оппоненты:

Петунина Нина Александровна - доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России - заведующий кафедрой эндокринологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского;

Шамхалова Минара Шамхаловна - доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России - заведующий отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, врач-эндокринолог.

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук Бирюковой Еленой Валерьевной, профессором кафедры эндокринологии и диабетологии и утвержденным проректором, доктором медицинских наук, профессором Крихели Нателлой указала, что диссертация Лобановой Кристины Геннадьевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – оптимизация алгоритма ведения и лечения пациентов с впервые выявленным СД 2 в зависимости от исходного состава кишечной микробиоты.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, все по теме диссертации, в том числе 5 работ в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для

опубликования основных научных результатов диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Лобанова К.Г. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Короткова, Л.Д. Харчилава // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т.13 – №1. С.24-42. 18/4,5 с. ИФ - 0,214.
2. Лобанова К.Г. Анализ кишечной микробиоты у пациентов в дебюте сахарного диабета 2 типа / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Л.Д. Харчилава // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 110–111. 1/0,33 с. ИФ – 0,495.
3. Лобанова К.Г. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности / К.Г. Лобанова, Т.Ю. Демидова, Н.С. Шевцова, Т.Н. Короткова, А.С. Кочина // Медицинский совет. 2022. Т16, №10. С. 66-77. 12/2,4 с. ИФ – 0,445.

1. На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Воробьева С.В., заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Гриневой Е.Н., Директора Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

3. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины Дмитриевны, заведующего кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими

публикации в сфере эндокринологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлены** специфические для сахарного диабета 2 типа энтеротипы и «микробиотические кооперативы», которые обладают высокой предсказательной значимостью в отношении прогноза развития заболевания: энтеротип-1б и «микробиотические кооперативы -1 и -2» ассоциированы с высоким риском; энтеротип-1а и «микробиотический кооператив-3» – со средним риском; энтеротип-2 и «микробиотический кооператив-4» – с низким риском,

- **определена** взаимосвязь кишечной микробиоты с патогенезом сахарного диабета 2 типа: «микробиотический кооператив-1» ассоциирован с инсулинорезистентностью; «микробиотический кооператив-2» и α -разнообразие связаны с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы; «микробиотический кооператив-2» связан с дисфункцией α -клеток поджелудочной железы; энтеротип-1б и «микробиотический кооператив-1» ассоциированы с дисфункцией L-клеток кишечника,

- **выявлено**, что описанные у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа энтеротипы и «микробиотические кооперативы» не оказывают прямого влияния на гликемию натощак и уровень HbA1c, однако ассоциируются с различной активностью метаболических путей, обеспечивающих синтез короткоцепочных жирных кислот, положительно коррелирующих с показателями углеводного обмена,

- **предложено** использовать «микробиотические кооперативы» для персонализации стартовой сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: «микробиотический кооператив-3» ассоциирован с высокой эффективностью монотерапии метформином и низкой эффективностью его комбинации с арГПП-1; «микробиотический кооператив-4» ассоциирован с низкой эффективностью монотерапии

метформином и высокой эффективностью его комбинации с иНГЛТ-2.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

- **расширено** имеющееся ранее представление о таксономическом составе и функциональных особенностях кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа: установлены и охарактеризованы 3 энтеротипа, отражающие таксономический состав кишечной микробиоты и 4 доминирующих «микробиотических кооператива», определяющих функциональный потенциал кишечной микробиоты,

- **сформулировано** научное представление о взаимосвязи энтеротипов и «микробиотических кооперативов» с определенными патогенетическими дефектами сахарного диабета 2 типа (инсулинорезистентностью, дисфункцией α - β -клеток поджелудочной железы и L-клеток кишечника), клинико-лабораторными и фенотипическими характеристиками, что позволяет более обосновано осуществлять стратегию лечения и выбор сахароснижающей терапии,

- **предложена** научная идея о возможности использования методов выявления энтеротипов и «микробиотических кооперативов» для определения персонализированного риска развития сахарного диабета 2 типа, установления клинических особенностей заболевания и прогнозирования формирования коморбидной патологии,

- **разработана** научная концепция, позволяющая использовать «микробиотические кооперативы» в качестве важного дополнительного критерия предикторной оценки эффективности различных классов сахароснижающих препаратов.

Практическая значимость полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что

- **выявленные** в исследовании специфические для пациентов с сахарным диабетом 2 типа энтеротипы и «микробиотические кооперативы» определяют фенотипические, клинико-лабораторные и гормональные особенности заболевания, на основании комплексной оценки которых осуществляется

выбор стартовой сахароснижающей терапии, что позволяет рекомендовать результаты 16S рРНК секвенирования кишечного метагенома для включения в алгоритм выбора стартовой сахароснижающей терапии и усовершенствовать тактику ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, - **представленные** выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть применены в клинической практике эндокринолога и терапевта. Полученные в ходе исследования результаты в виде клинических рекомендаций по ведению пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГKB им. В.П. Демикова (04.04.2022), эндокринологического отделения клинико-диагностического центра филиала «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России (08.04.2022). Основные научные положения диссертационной работы внедрены в учебный план кафедры эндокринологии ЛФ ФGAOY BO им. Н.И. Пирогова по дисциплине «эндокринология» для преподавания студентам, ординаторам и аспирантам (04.04.2022).

Диссертационная работа может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения влияния кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа.

Научная новизна: охарактеризованы таксономический состав и функциональные особенности кишечной микробиоты пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа: выделены и описаны 3 специфических для СД2 энтеротипа и 4 доминирующих «микробиотических кооператива» ассоциированных с особенностями течения заболевания; установлена и доказана роль энтеротипов и «микробиотических кооперативов» в развитии ключевых патогенетических дефектов СД2: дисфункции α - и β -клеток поджелудочной железы с возникновением гипергликемии и снижением постпрандиальной секреции инсулина, а также в нарушении функции L-клеток кишечника, связанной со снижением уровней ГПП-1 и недостаточным инкретиновым эффектом; определена взаимосвязь кишечной микробиоты с массой тела и типом жировоголожения,

показателями углеводного и липидного обменов, на основании чего описание энтеротипов и «микробиотических кооперативов» дополнено фенотипическими и клинико-лабораторными характеристиками; доказано влияние «микробиотических кооперативов» на эффективность монотерапии метформином и его комбинации с арГПП-1 и с иНГЛТ-2.

Оценка достоверности результатов исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования. Теоретическая основа построена на фундаментальных и современных исследованиях, посвященных изучению влияния кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа. Полученные результаты исследования сопоставлены с данными мировой литературы по изучаемой теме. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным числом наблюдений (в исследование включено 100 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, из которых 97 пациентам выполнено 16S рНК секвенирование кишечного метагенома), обоснована выбором высокоточных лабораторных и инструментальных методов исследования, с последующей обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном проведении анализа современных источников литературы по проблеме влияния кишечной микробиоты на развитие сахарного диабета 2 типа и эффективность сахароснижающей терапии, позволивших сформулировать научную задачу, требующую дальнейшего изучения, определить степень ее разработанности и, в соответствие с этим, сформулировать цель и задачи диссертационной работы, дизайн исследования. Автором выполнено клиническое обследование пациентов, проведена интерпретация клинико-лабораторных результатов. Автором составлена база данных обследованных пациентов, проведен статистический анализ полученных данных с их научным обоснованием, что позволило сформулировать основные положения, выводы, практические рекомендации с последующим представлением результатов исследования в публикациях и докладах. По материалам диссертации

