

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Лоранской Ирины Дмитриевны на диссертацию Лагутиной Светланы Николаевны «Клинико – диагностическое значение микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность темы исследования

Возможности применения биомаркеров кишечной микробиоты широко изучаются в отношении пациентов с язвенным колитом (ЯК). Данная патология характеризуется хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса в толстой кишке, преимущественно с иммунным поражением слизистой оболочки. Наличие коморбидных состояний у лиц молодого и среднего возраста в настоящее время носит достаточно массовый характер в структуре хронических неинфекционных заболеваний.

Ассоциация ЯК и сахарного диабета (СД) 2 типа является значимой медико – социальной проблемой. Несмотря на наличие новых данных об этиологии и патогенезе ЯК на фоне коморбидных состояний, радикального лечения заболевания не существует, что определяет потребность в разработке новых персонализированных подходов в решении проблемы своевременной коррекции лечебных мероприятий и достижению целевых показателей.

Востребованным направлением в изучении диагностической роли при ЯК на фоне СД 2 типа является определение состава кишечной микробиоты методом 16s рРНК секвенирования с оценкой родового и видового составов. Особенности формирования микробиоты кишечника способствуют развитию патологического процесса, являясь важным звеном патогенеза в развитии ЯК, прогрессированию симптомов со стороны других заболеваний (СД 2 типа).

Исследование особенностей и изменений микробиома кишечника, связанных с ЯК и СД 2 типа, может повлиять на разработку неинвазивных прогностических тестов и новых вмешательств, которые позволят изменить течение заболевания. Обобщение полученных данных поможет определить роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании ЯК.

Диссертационное исследование Лагутиной Светланы Николаевны, посвященное изучению диагностической роли микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа, способствующее

усовершенствованию лечебных мероприятий, является актуальным как с научной, так и практической точки зрения.

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

Полученные в диссертационной работе результаты, научные положения, выводы, практические рекомендации обусловлены детальной теоретической подготовкой к проводимому исследованию, разработкой дизайна, отвечающего сформулированным целям и задачам.

Работа выполнена на большом клиническом материале (162 пациента). Автором описаны клинические методы диагностики, современные лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе 16s рРНК генетическое секвенирование микробиоты кишечника, с возможностью их воспроизведения. Представлена корректная статистическая обработка данных с проведением глубокого анализа.

Работа включает ретроспективное исследование медицинской документации пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа, а также проспективную часть с изучением кишечной микробиоты у пациентов в период ремиссии основного заболевания. Проведена оценка биомаркеров микробиоты, влияющих на тяжесть течения язвенного колита, углеводный и липидный виды обмена у пациентов, потенциальных агентов развития воспаления. На основании полученных данных автором сформирована модель прогнозирования выраженности клинической симптоматики ЯК на фоне сахарного диабета 2 типа, а также коэффициент вероятности рецидива заболевания.

Таким образом, достаточный объем исследования, информативность использованных методов и способов обработки полученных данных подтверждает обоснованность положений и выводов диссертационной работы С.Н. Лагутиной.

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

Достоверность диссертационной работы С.Н.Лагутиной подтверждается большим объемом клинического материала. Дизайн исследования, клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования пациентов корректны, полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается проведением статистической обработки при помощи современных программ обеспечения. Научная новизна диссертационного исследования Лагутиной С.Н. не вызывает

сомнений и заключается в изучении изменений состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа.

Автором впервые оценены и установлены закономерности изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с ЯК и СД 2 типа. Проведенное исследование определило особенности численности родо – видового состава кишечной микробиоты, потенциально влияющие на развитие воспалительного процесса, а также ассоциированные со степенью тяжести язвенного колита. В диссертационной работе приведена модель прогнозирования тяжести вероятного обострения ЯК на фоне СД 2 типа, основанная на определении показателей кишечной микробиоты, что влечет за собой дифференцированный подбор схем лечения с учетом индивидуальных особенностей. Предложена оценка достижения клинической ремиссии ЯК в ходе подбора с последующим проспективным наблюдением за пациентами в течение 12 месяцев на амбулаторном этапе.

Таким образом, научные положения, выводы, практические рекомендации обоснованы и соответствуют результатам исследования, что обеспечено достаточной выборкой пациентов, высоким методическим уровнем и корректным использованием методов статистической обработки полученных данных.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов**

Диссертационная работа С.Н. Лагутиной позволяет расширить научные данные о патогенетических механизмах язвенного колита и сахарного диабета 2 типа, открывает перспективы для дальнейшего исследования проблемы.

Автором определены новые аспекты развития воспалительного процесса и метаболических нарушений у пациентов с ЯК и СД 2 типа с использованием комплексного изучения биомаркеров кишечной микробиоты. С помощью логистической регрессии разработана модель прогнозирования тяжести вероятного обострения ЯК, что способствует дифференцированному подбору линий терапии, снижает сроки достижения клинической ремиссии, уменьшает частоту развития повторных атак в течение 12 месяцев.

Результаты исследования отражают потенциальную пользу внедрения биомаркеров микробиоты кишечника в клиническую практику при ведении пациентов с ЯК и СД 2 типа.

Материалы диссертационного исследования используются в учебной работе со студентами на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, а также в работе лечебно –

диагностического процесса БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1».

Данное исследование является перспективным в плане проведения дальнейшего научного поиска и определения роли микробиоты кишечника в генезе ЯК.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и содержит 57 рисунков и 14 таблиц. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, главы Материалы и методы исследования, 4 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы, который включает 156 источников (в том числе 76 отечественных и 80 зарубежных), а также 3 приложений.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна, логично и ясно поставлены цель и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, достоверность и обоснованность результатов. Перечислены основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, апробация работы, внедрение результатов исследования в практику.

Обзор литературы посвящен анализу современных отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Приведены эпидемиологические, социально – экономические аспекты ЯК и СД 2 типа, патогенетические механизмы данной патологии. Представлен современный алгоритм диагностики с акцентом на определение уровней биомаркеров, как уже изученных, так и перспективных, обоснована необходимость изучения представителей кишечной микробиоты для определения диагностических и прогностических возможностей у пациентов с ЯК и СД 2 типа.

Глава «Материалы и методы» содержит информацию о дизайне проводимого исследования, общей характеристике исследуемых групп пациентов (критериях включения/исключения). Описываются используемые методы исследования, способы математического и статистического анализа данных.

4 главы, посвященные собственным исследованиям автора, содержат рисунки и таблицы, наглядно отражающие основные полученные результаты.

Раздел «Заключение» представляет собой изложение основополагающих моментов диссертации, где автор сопоставляет полученные результаты с данными зарубежных и российских работ.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации актуальны для применения в клинической практике.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных исследований, получен 1 патент на изобретение №2821023, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024620003. Тематика опубликованных работ в достаточной мере отражает содержание диссертации.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям оформления. В нем представлены основные результаты, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.

### **Замечания и комментарии по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Следует отметить стилистические погрешности. Кроме того в автореферате и диссертации отсутствует раздел Соответствие диссертации паспорту специальности.

При ознакомлении с диссертацией С.Н.Лагутиной возник ряд вопросов:

1. Проводилась ли множественная биопсия слизистой толстой кишки при колоноскопии для дифференциальной диагностики и верификации диагноза язвенного колита?

2. Оценивалась ли эндоскопическая и морфологическая ремиссия язвенного колита помимо клинической?

3. Считаете ли Вы целесообразным проведение оценки фекальной микробиоты в динамике после проведения лечения основного заболевания с учетом того, что определяются особенности полостной (транзиторной) микрофлоры?

### **Заключение**

Диссертационная работа Лагутиной Светланы Николаевны «Клинико – диагностическое значение микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора А.А. Пашковой, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – оптимизация диагностики, улучшение персонализированного прогноза тяжести обострения ЯК на фоне метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа) с использованием биомаркеров кишечной микробиоты, что имеет существенное значение для клинической медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:  
заведующий кафедрой гастроэнтерологии  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

И.Д. Лоранская

«9» октября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лоранской Ирины Дмитриевны заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Доктор медицинских наук, профессор



Т. А.Чеботарева

Адрес организации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1.  
Телефон: +7 (495) 680-05-99

E-Mail: [rmaro@rmaro.ru](mailto:rmaro@rmaro.ru)

Официальный сайт: <https://rmaro.ru>