

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Мазанковой Людмилы Николаевны на диссертационную работу Маяцкой Татьяны Александровны «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на серьезность осложнений, которые гестационный сахарный диабет (ГСД) несет как для матери, так и плода внутриутробно, а также для здоровья детей в дальнейшем, данная проблема в настоящее время остается до конца не изученной и требует междисциплинарного подхода.

Гестационный сахарный диабет представляет собой одно из наиболее часто встречающихся состояний, сопровождающихся развитием метаболических нарушений, в т.ч. гипергликемии, впервые выявленной во время беременности. В первую очередь, опасность “мягкой” гипергликемии, присущей ГСД, заключается в неблагоприятном воздействии на плод в виде диабетической фетопатии. Измененный метаболизм беременной с ГСД также приводит к отдаленным патологическим процессам, в т.ч. к формированию метаболического синдрома, у потомства в будущем. Однако проспективных исследований и долгосрочных наблюдений за детьми от матерей с ГСД в отдаленном анамнезе в современной литературе мы не встретили.

Метаболические нарушения в организме беременной женщины могут быть объяснены как изменениями во взаимодействии генотипа и факторов окружающей среды, так и нарушениями ее микробиома. Знания о микробиоте человека открывают реальные перспективы коррекции состава и функций филометаболического ядра микробиома.

Кишечная микробиота выполняет в организме человека не только защитные и трофические функции, но и метаболические. Благодаря прогрессу в области знаний о микрoэкологии кишечника, в том числе благодаря

внедрению в практику полногеномного метода секвенирования ампликона 16S рРНК, и ее роли в генезе широкого спектра обменнозависимых заболеваний изменилась парадигма к пониманию их патогенеза. А учитывая теорию нестерильности внутриутробных условий пребывания плода и критичном периоде становления микробиома кишечника в первые три года жизни, стало возможным предполагать, что дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинизм матери и нарушение её кишечного микробиома могут стать причиной дисбиоза у ребенка и привести к манифестации метаболического синдрома в будущем, обусловленным именно дисбиотическим микробиомом. В настоящее время связь кишечной микробиоты детей первых трех лет жизни с наличием у матерей ГСД изучена недостаточно. Поэтому поиск метаболических и дисбиотических маркеров в раннем возрасте у детей от матерей с ГСД может помочь выявить предрасположенность к обменным заболеваниям до их манифестации, а также способствовать разработке диагностических и прогностических тестов для выявления этих изменений и осуществления профилактических и корректирующих действий.

Таким образом, диссертационная работа Маяцкой Татьяны Александровны, посвященная оптимизации ранней диагностики нарушений микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, является актуальной и своевременной.

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

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили Маяцкой Т.А. сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа иллюстрирована большим количеством рисунков,

таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации разработаны 2 патента на изобретение, опубликовано 16 печатных работ, полностью отражающих основную идею диссертационного исследования, 7 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Данные диссертации используются в практической работе отделения новорожденных №2 и детского консультативно-диагностического отделения при ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» и ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 122 ДЗМ». Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

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

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Результаты работы основаны на проспективном наблюдении 399 детей от 0 до 3 лет, рожденных от матерей с ГСД и 95 детей от здоровых матерей (Группа контроля). Всем пациентам проводилось комплексное исследование, которое включало в себя клиническое наблюдение, анализы крови, консультации узких специалистов. Из 494 детей 206 пациентам было проведено комплексное биохимическое и бактериологическое исследование микробиоценоза кишечника на разных стадиях его становления. Для диагностики нарушений микробиоты кишечника наряду со стандартным методом исследования применялось NGS секвенирование 16s рРНК, была проведена сравнительная характеристика полученных результатов, а также видовая представленность микробиоценоза была сопоставлена с его метаболической активностью.

Так, при проведении исследования Маяцкой Т.А. было доказано, что у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, наблюдается высокое

биоразнообразие кишечного микробиома за счет представителей условно-патогенной флоры с потенциально патогенными свойствами (типа Firmicutes) и сапрофитов, и наоборот, обедненная представленность индигенной микробиоты (типов Bacteroides в периоде новорожденности и Actinobacteria на протяжении трех лет жизни). Данные дисбиотические нарушения сопровождаются высокой протеолитической активностью микробиома за счет условно-патогенной и патогенной флоры (представители Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria) и сохраняются у детей от матерей с ГСД с рождения до 3 лет.

Кроме того, у детей от матерей с ГСД выявлена прямая корреляционная связь индекса массы тела для возраста с типом бактерий – Proteobacteria, что может иметь неблагоприятный исход в виде прогрессирования паратрофии в будущем в данной когорте пациентов. При этом отклонения в обменном статусе за счет тенденции к повышению холестерина сыворотки крови и нарушения соотношения его фракций; повышения  $\alpha$ -2 и снижения  $\beta$ -2 глобулинов; гипогликемии в периоде новорожденности, с последующей тенденцией к повышению показателей гликемии в сыворотке крови к 1-3 годам, с более высокими показателями фруктозамина и низкими С-пептида на фоне повышенной протеолитической активности микробиома кишечника носят прогностически неблагоприятный характер для детей от матерей с ГСД.

На основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики нарушений микробиома кишечника и тактики ведения детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

### **Практическая значимость диссертационной работы.**

Представленные автором клиническая характеристика детей раннего возраста от матерей с ГСД и параметры их обменных процессов сопоставлены с выявленными особенностями видовой и метаболической картины микробиома кишечника, что позволит педиатрам проводить целенаправленные мероприятия для предупреждения развития метаболических нарушений у данной когорты детей.

Автором обоснована необходимость включения в диагностику комплексного биохимического анализа кала для оценки его метаболической активности и полногеномного NGS-секвенирования 16S рРНК для получения углубленной характеристики качественного состава микробиоты кишечника наряду со стандартными методами исследования.

Выявлено, что у детей от матерей с ГСД дисбиотичный микробиом кишечника обладает высокой протеолитической метаболической активностью за счет широкой представленности условно-патогенной микрофлоры, и способен оказывать негативное влияние на липидный и углеводный метаболизм макроорганизма, с риском формирования неспецифического воспаления в стенке толстой кишки и возможностью манифестации обменно-зависимых заболеваний у детей данной когорты.

Разработанный автором алгоритм диагностики нарушений микробиома кишечника и тактики ведения детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, позволяет обосновать своевременное диспансерное наблюдение и улучшить прогноз заболевания.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация изложена на 159 страницах и построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания больных и методов обследования, статистической обработки, главы собственных исследований, клинического примера, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы.

Работа иллюстрирована 52 таблицами и 15 рисунками. Литературный указатель включает 124 работы, из них 24 отечественных и 100 зарубежных авторов.

Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора. Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Структура обзора построена логично.

Анализ литературы доказывает актуальность выбранной темы диссертации. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во второй главе «Материалы и методы исследований» автором четко дано подробное описание пациентов, представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены примеры использования современных методов диагностики особенностей микробиома кишечника и статистической обработки данных.

В третьей главе подробно изложены результаты собственных исследований. Маяцкая Т.А. представляет клиническую характеристику детей с рождения до 3-х лет, рожденных от матерей с ГСД и без него. Автор диагностирует, что отягощенный преморбидный фон оказывает негативное влияние на соматическое здоровье детей от матерей с ГСД не только в неонатальном периоде за счет высокого риска срыва адаптации, диабетической фетопатии, макросомии, морфофункциональной незрелости, поражения нервной и дыхательной систем (30,8%; 26,1%; 23,3%; 26,3%; 13,3% соответственно), но и в динамике до 3-х лет в связи с выявленной склонностью к избыточной массе тела и паратрофии, проявлению неврологической симптоматики (23,1%; 23,8% соответственно). Также автор проводит анализ лабораторных исследований липидного, углеводного и белкового обмена у детей от матерей с ГСД в раннем возрасте. Материал в достаточной мере иллюстрирован таблицами. В данной главе диссертант продемонстрировал особенности становления микробиома кишечника детей от матерей с ГСД в разные возрастные периоды, описывая его видовую представленность и метаболическую активность. Проведен анализ взаимодействия кишечных бактерий между собой в микробном консорциуме и с основными обменными процессами макроорганизма, результаты лабораторных показателей представлены в виде диаграмм. При этом установлено высокое биоразнообразие микробиома за счет условно-патогенной флоры с потенциально патогенными свойствами и сапрофитов с рождения до 3 лет. Выявленная высокая протеолитическая активность измененного микробиома

кишечника прогностически неблагоприятна в связи с риском увеличения продукции токсических веществ и возможностью нарушения целостности кишечного барьера. При этом обеднение пула индигенной микробиоты сохраняется на протяжении всего раннего детства (до 3 лет).

В завершении главы диссертант представляет клинический пример, демонстрируя в полном объёме результаты проведённых лабораторных и инструментальных исследований, анализируя степень влияния нарушений микробиома кишечника на соматическое здоровье ребенка в будущем.

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, это указывает не только на эрудированность Маяцкой Т.А., но и на умение делать правильные выводы и ставить будущие вопросы.

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

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 16 публикациях Т.А. Маяцкой достаточно полно отражены основные результаты данной работы, 7 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Маяцкой Т.А. «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом» нет.

#### **Заключение**

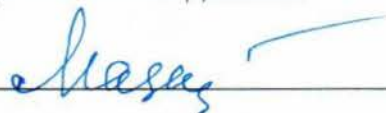
Диссертационная работа Маяцкой Татьяны Александровны на тему «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Харитоновой Любови Алексеевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – совершенствование диагностики нарушений микробиома кишечника у детей раннего возраста,

рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, имеющей существенное значение для педиатрии и гастроэнтерологии. По своей новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 г., № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21.– Педиатрия.

Официальный оппонент:

Мазанкова Людмила Николаевна  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующая кафедрой детских инфекционных болезней  
педиатрического факультета ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России  
Специальность 3.1.21. – Педиатрия

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Мазанковой Л.Н.  
удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России



Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр.1

Телефон: +7(499) 252-21-04, Web-сайт: <https://rmapo.ru>, E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

« 11 » мая 2023 г.