

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
бюджетного
учреждения науки «Центральный
научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора»
доктор медицинских наук, академик
РАН, профессор



В.Г. Акимкин

2023г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Маяцкой Татьяны Александровны на тему:

«Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

В мировом сообществе проблемы здоровья человека, связанные с обменными нарушениями, стали занимать лидирующее место, в том числе в связи с неуклонным ростом данной патологии не только среди взрослого, но и детского населения.

Одним из таких метаболических заболеваний является гестационный сахарный диабет (ГСД) - сопровождающийся развитием обменных нарушений, в т.ч. «мягкой» гипергликемии, впервые выявленной во время

беременности. Известно, что ГСД оказывает негативные последствия как на организм матери, так и плода внутриутробно, в связи с влиянием аномального метаболизма матери на формирование органов и систем плода, что в конечном итоге, приводит к отсроченным дисфункциональным процессам у ребенка после рождения. Так, наиболее тяжелым и специфическим осложнением у детей, рожденных от матерей с ГСД, является диабетическая фетопатия (ДФ) как ответ на гипергликемию матери. Данное состояние требует интенсивного лечения и наблюдения в неонатальном периоде, учитывая высокую частоту встречаемости у детей с ДФ помимо макросомии и диспропорции телосложения, также пороков развития внутренних органов, метаболических нарушений и патологической незрелости всех систем организма. Но измененный метаболизм, характерный для женщин с ГСД, также способен приводить к отдаленным патологическим процессам (ожирение и метаболический синдром) у потомства на более поздних этапах развития. Но проспективных исследований и долгосрочных наблюдений в катамнезе за детьми, рожденными от матерей с ГСД, в настоящее время недостаточно. Следовательно, проблема здоровья данной когорты пациентов требует дальнейшего изучения с междисциплинарным подходом и внедрением новых современных методов обследования.

Одним из таких высокотехнологичных подходов к изучению проблемы здоровья человека в настоящее время является изучение его микробиома, как предиктора развития многих заболеваний, наряду с генетикой и эпигенетическими факторами, что стало возможным благодаря внедрению в практику таких методов как NGS секвенирование 16S рРНК бактерий.

Кишечная микробиота, как самый широко представленный и высокоорганизованный микробный консорциум организма человека, выполняет целый ряд важнейших функций: защитные, структурные и метаболические. Таким образом, метаболические нарушения у женщин с ГСД могут быть объяснены нарушениями ее микробиома, что в свою очередь может оказывать влияние на становление микробиоты кишечника у их

потомства. Именно первые три года жизни ребенка являются критичным периодом становления микробиома, что может повлиять на формирование дисбиоза с рождения и ассоциированных с ним обменнозависимых нарушений еще в раннем возрасте у детей, рожденных от матерей с ГСД. Однако связь кишечной микробиоты детей с наличием у матерей нарушениями углеводного обмена практически не исследована. В связи с этой работа Маяцкой Т.А. актуальна и может помочь выявить предрасположенность к обменным заболеваниям до их манифестации путем определения нарушений микробиома кишечника и его влияния на здоровье у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Маяцкой Т.А. выполнена в соответствии с основными направлениями и планом научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствует шифру - 3.1.21 Педиатрия. Она затрагивает область клинической медицины, изучающей патологию детского возраста, а решение поставленных в работе задач позволит оптимизировать и усовершенствовать диагностику нарушений микробиома кишечника для предупреждения развития заболеваний, связанных с патологией обменных процессов, у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования обоснованна прежде всего тем, что впервые в популяции детей России проведен комплексный анализ влияния состояния матерей с гестационным сахарным диабетом не только на

соматический статус ребенка, но и на становление микробиоты кишечника у данной когорты детей в раннем возрасте.

В рамках диссертационной работы Маяцкой Т.А. расширены представления о негативном влиянии гестационного сахарного диабета матери на соматическое здоровье и обменные процессы у новорожденных и детей первых трех лет жизни.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале, что подтверждено большой выборкой групп пациентов: обследовано 494 ребенка от 0 до 3 лет жизни: 399 детей - от матерей с ГСД и 95 - от здоровых матерей. Всем пациентам проводилось комплексное исследование, которое включало в себя клиническое наблюдение, использование современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, консультации специалистов – невролога и эндокринолога, гастроэнтеролога, инфекциониста и др. 206 пациентам из 494 было проведено комплексное биохимическое и бактериологическое исследование микробиоценоза кишечника на разных стадиях его становления. Видовое разнообразие микробиома определялось при помощи не только стандартного бактериологического метода, но и высокотехнологичного секвенирования 16s рРНК, после чего была проведена сравнительная характеристика результатов видовой представленности, полученных разными методами.

При проведении исследования, Маяцкой Т.А. было доказано, что дети от матерей с ГСД обладают дисбиотичным микробиомом кишечника с рождения до 3 лет в связи с высоким биоразнообразием представителей условно-патогенной флоры с потенциально патогенными свойствами (типа Firmicutes) и сапрофитов, и с низкой представленностью индигенной микробиоты (типов *Bacteroides* в периоде новорожденности и *Actinobacteria* на протяжении всего раннего возраста).

Также видовая представленность микробиоценоза была сопоставлена с его метаболической активностью. Автор представил уникальные данные по особенностям метаболической активности кишечного микробиома у детей

раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД. Выявлено, что, микробиом кишечника у данной когорты пациентов отличается высокой протеолитической активностью условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (представители Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria), что может оказывать негативное воздействие на обменный статус (тенденция к повышению холестерина сыворотки крови и нарушение соотношения его фракций; повышение α -2 и снижение β -2 глобулинов; гипогликемия 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) и организм ребенка в целом (манифестация метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения).

В диссертационной работе Маяцкой Т.А. обоснован, разработан и внедрен в практику лечебно-профилактических учреждений диагностический алгоритм ведения детей от матерей с гестационным сахарным диабетом с рождения до 3х лет на основании биохимических и микробиологических маркеров обменных нарушений и оценки степени дисбиотических изменений кишечного микробиома.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость проведенной автором научно-исследовательской работы определяется, в первую очередь, разносторонним материалом и значительным объемом исследования по изучению взаимосвязи нарушений микробиома кишечника и клинической характеристикой детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Несомненный научный интерес представляют результаты исследования микробиома у данной когорты детей: дисбиотичный микробиом кишечника формируется с рождения, обладает высокой протеолитической метаболической активностью, способен оказывать негативное влияние на липидный и углеводный метаболизм макроорганизма, с риском формирования

неспецифического воспаления в стенке толстой кишки и возможностью манифестации обменнозависимых заболеваний у детей данной когорты.

Другая принципиальная находка диссертационной работы - выявлена прямая корреляционная связь индекса массы тела для возраста у детей до трех лет от матерей с ГСД с *Proteobacteria*, что может иметь неблагоприятный исход в виде прогрессирования паратрофии в будущем в данной когорте пациентов.

Совокупность перечисленных факторов позволяют сделать заключение, что научная ценность диссертационной работы заключается в наглядной демонстрации влияния отягощенного преморбидного фона у детей от матерей с ГСД не только на соматическое здоровье, но и на микробиом кишечника, дисбиоз и повышенная протеолитическая активность которого оказывают непосредственное влияние на обменные процессы исследуемой когорты пациентов. На основании данного заключения автором обоснована необходимость включения в диагностику метаболических нарушений у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, комплексного биохимического анализа кала для оценки метаболической активности и NGS-секвенирования кала для оценки качественного состава микробиома кишечника наряду со стандартными методами исследования.

Таким образом, разработанный автором алгоритм диагностики нарушений видовой представленности и метаболической активности микробиома кишечника позволит обосновать принципы диспансерного наблюдения и улучшить качество жизни детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Личный вклад автора

В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от разработки дизайна исследования, постановки целей и задач до обсуждения результатов, выводов и научных публикаций. Автором лично выполнены: анализ

литературы по теме работы, динамическое наблюдение за детьми, заполнение медицинской документации, сбор, систематизация и анализ полученного материала. Автор самостоятельно принимала непосредственное участие в проведении большинства диагностических и клинических исследований пациентам, проспективно включенным в настоящее исследование. Полученные данные были систематизированы и обработаны с использованием современных статистических программ.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационной работы Маяцкой Т.А. могут быть использованы при обучении студентов старших курсов педиатрических факультетов медицинских ВУЗов России, а также включены в учебный план ординаторов, аспирантов и последипломного обучения врачей по специальности «Педиатрия». Результаты работы могут быть внедрены в работу стационарных и амбулаторных педиатрических отделений лечебно-профилактических учреждений России при диагностике нарушений метаболизма у детей раннего возраста на фоне дисбиоза кишечного микробиома.

Публикации по результатам диссертационного исследования

По результатам работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 - в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и 2 патента на изобретение. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российских, межрегиональных и международных конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, её завершенности

Диссертационная работа Т.А. Маяцкой представляет законченный труд объемом 159 страниц машинописного текста и состоит из введения, 4 глав,

выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы.

Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора.

В литературный обзор включены современные данные о представлении микробиома кишечника, его формировании и взаимосвязи с организмом человека, а также рассмотрена проблема состояния здоровья детей, рожденных от матерей с ГСД. Литературный указатель состоит из 124 работ, из них 24 отечественных и 100 зарубежных авторов.

В 2 главе подробно представлен материал и описание групп пациентов, критерии включения и исключения последних, дизайн и этапы исследования, описаны все использованные методы исследования, включая современные методы диагностики особенностей микробиома кишечника и статистической обработки данных.

В 3 главе, изложенной на 71 странице, анализируются результаты собственных исследований, глава подразделяется на подглавы, в которых представлены: клиническая характеристика детей, рожденных от матерей с ГСД и без него, в периоде новорожденности и далее с 1 года до 3 лет. Автор демонстрирует сравнительные данные по этиологической структуре и частоте встречаемости соматической патологии у данной когорты детей, влиянии отягощенного преморбидного фона на здоровье в целом. На основании результатов исследования автор диагностирует, что новорожденные от матерей с ГСД имеют высокий риск срыва адаптации в раннем неонатальном периоде за счет диабетической фетопатии (30,8%), макросомии (26,1%), морфофункциональной незрелости (23,3%), поражения нервной (26,3%) и дыхательной (13,3%) систем. В динамике до 3х лет от матерей с ГСД склонны к избыточной массе тела (23,1%), паратрофии, проявлению неврологической симптоматики (23,8%), в особенности за счет задержки темпа речевого развития и тиков. Также автор проводит анализ лабораторных исследований липидного и углеводного обмена у детей от матерей с ГСД в возрастном

аспекте и демонстрирует их особенности. Материал в достаточной мере иллюстрирован таблицами. В этой же главе представлены результаты разных методов исследования видовой представленности микробиома кишечника у детей исследуемых групп, проводимых стандартным бактериологическим посевом и высокотехнологичным полногеномным секвенированием кала. Что позволяет автору проанализировать особенности становления микробиома кишечника у детей от матерей с ГСД в первые 5 дней жизни и далее в периоде 1-3 лет. Установлено высокое биоразнообразие условно-патогенной, патогенной микрофлоры и сапрофитов с рождения до 3 лет. Проведен анализ взаимодействия кишечных бактерий между собой в микробном сообществе, выявлен высокий протеолитический потенциал дисбиотичного микробного консорциума у детей, рожденных от матерей с ГСД, что прогностически неблагоприятно в связи с риском увеличения продукции токсических веществ и возможностью нарушения целостности кишечного барьера. Далее автор в виде диаграмм описывает корреляции между основными обменными процессами макроорганизма и метаболической активностью микробиома кишечника.

В обсуждении диссертационной работы результаты исследования, представленные в 3 главе, сопоставляются между собой, собственные данные сравниваются с данными литературы последних лет.

Сформулированные выводы полностью отвечают поставленным задачам диссертационной работы, подтверждены полученными данными, аргументированы.

Практические рекомендации научно обоснованы и логично вытекают из материалов исследования.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 15 рисунками и 52 таблицами, которые раскрывают результаты собственных исследований. Современная математическая обработка не позволяет сомневаться в достоверности полученных результатов и правильности выводов.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Замечания по диссертационной работе и вопросы к диссертанту

Диссертационная работа является завершённым научным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение. Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Заключение

Диссертационная работа Маяцкой Татьяны Александровны на тему «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Харитоновой Любови Алексеевны, является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным лично автором, который содержит 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 теоретических и практических аспектов современной педиатрии и практического здравоохранения в целом.

По своей актуальности, новизне, глубине, объёму проведённых исследований, а также научно-практической значимости полученных результатов диссертация Маяцкой Татьяны Александровны «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.21 - Педиатрия и отвечает п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в

части требований предъявляемых к кандидатским диссертациям, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.21– Педиатрия.

Материалы диссертационного исследования Маяцкой Т.А. «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом» и отзыв на нее обсуждены на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Присутствовало на заседании 28 из 36 членов Ученого совета. Итоги голосования : за -28, против-нет, воздержавшихся нет (протокол № 5 от «25» мая 2023 г.)



Заместитель директора по научной
работе Федерального бюджетного
учреждения науки «Центральный
научно-исследовательский
институт эпидемиологии
Роспотребнадзора»
доктор медицинских наук,
академик РАН. профессор
Горелов А.В.

25 мая 2023г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора)

Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: +74956721069

E-mail: crie@pcr.ru <https://www.crie.ru/>

Подпись А.В. Горелов
Ученый секретарь Н.В. Николаева заверяю
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

