

## ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Кочеткова Алексея Ивановича** на диссертацию Беликова Игоря Игоревича на тему «Нарушение кишечной микробиоты у пациентов на додиализных стадиях хронической болезни почек на фоне сахарного диабета 2 типа», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.13. Урология и андрология

### Актуальность темы

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенным заболеванием и важной медико-социальной проблемой. При прогрессировании ХБП до терминальной хронической почечной недостаточности требуется заместительная почечная терапия, которая увеличивает нагрузку на нефрологическую службу и экономические затраты системы здравоохранения. У пациентов с ХБП также отмечается высокая частота нарушений в работе органов желудочно-кишечного тракта. Усиление выраженности симптомов желудочной и кишечной диспепсии влечет за собой снижение качества жизни больных. В настоящее время выдвигается мнение, что одним из возможных признаков прогрессирования ХБП может считаться нарушение состава кишечной микробиоты. Вместе с тем большинство исследований кишечной микробиоты проводилось среди пациентов, находящихся на диализе, а имеющиеся литературные источники, (преимущественно зарубежные), содержат недостаточную информацию о составе кишечной микробиоты у пациентов с ХБП на додиализных стадиях. Результаты имеющихся исследований отличаются гетерогенностью в зависимости от выбранной авторами методики анализа и тяжести заболевания пациента.

В настоящее время в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ХБП вопросы коррекции кишечной микробиоты не отражены.

Изучение особенностей нарушений состава последней на додиализных стадиях ХБП и их возможного вклада в прогрессирование данного заболевания может расширить имеющиеся представления о дисбиозе кишечника при поражении почек.

В настоящее время существуют следующие методы лабораторного исследования состава кишечной микробиоты: генетические (метагеномное секвенирование, включающее в себя полногеномное секвенирование и 16S-rРНК-секвенирование), бактериологический анализ кала и газовая хроматография – масс-спектрометрия. Последний метод является отечественной разработкой и позволяет количественно определять более 50 бактерий, грибов и вирусов в различных средах без культивирования. Газовая хроматография – масс-спектрометрия образцов кала может быть взята за основу в поисковых научных исследованиях, при которых требуется анализ динамики содержания целого спектра микроорганизмов в составе кишечной микробиоты.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Беликова Игоря Игоревича, посвященной изучению нарушения состава кишечной микробиоты у пациентов с ХБП на додиализных стадиях, не вызывает сомнения.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Диссертационное исследование имеет высокую степень достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций. В исследование было включено достаточное количество участников, которое соответствует аналогичным число обследованных в работах других отечественных и зарубежных авторов по данной тематике. Использование валидизированной гастроэнтерологической шкалы оценки качества жизни «Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)» соответствует поставленной задаче определения связи выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта с нарушениями состава кишечной микробиоты. Полученные данные об изменениях состава кишечной микробиоты на додиализных стадиях ХБП, а

также об их связи с выраженностью симптомов кишечной диспепсии представляют значительный научный и практический интерес.

В диссертационной работе впервые приводятся сведения о нарушении состава кишечной микробиоты у пациентов с ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа, полученные методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Особый интерес представляют данные о снижении общего микробного числа и количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, по мере прогрессирования ХБП.

В исследовании впервые установлена взаимосвязь между симптомами желудочной и кишечной диспепсии у пациентов с ХБП и снижением количества бактерий, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения в структуре кишечной микробиоты при ХБП во многом обуславливают жалобы со стороны ЖКТ и могут рассматриваться в качестве одной из целей симптоматического лечения. Следует отметить, что научная новизна работы усиливается полученными результатами, уточняющими временные (стадийные) характеристики микробиотических нарушений при ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа: показано, что количественные изменения состава кишечной микробиоты выявляются уже на додиализных стадиях (начиная со 2 стадии ХБП), с направленными сдвигами в виде уменьшения бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и увеличения протеолитической биоты. Тем самым можно говорить о том, что автором предложен клинко-микробиотический подход к интерпретации симптомов желудочно-кишечной диспепсии у данной категории пациентов, основанный на сопоставлении клинических проявлений (в том числе по шкале GSRS) и количественных характеристик микробиоты.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации подтверждается достаточным количеством включенных в исследование участников, объемом выполненных лабораторных и клинических обследований пациентов. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно, с использованием методик, которые оптимальны для выявления связей при наличии множества переменных показателей состава кишечной микробиоты. В частности, сравнение между несколькими независимыми группами с оценкой статистической значимости различий проводилось при помощи методов непараметрической статистики, в том числе критерия Краскела-Уоллиса и дальнейшего попарного сравнения с помощью апостериорного теста Данна. Для оценки взаимосвязи нарушений кишечной микробиоты с рядом клинико-лабораторных показателей был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена.

Целью диссертационной работы явилось совершенствование диагностики дисбиоза кишечника при ХБП, поставленные задачи логично вытекают из цели исследования. Методологическая часть включала комплексное обследование пациентов в соответствии с действующими стандартами лечения (сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр с расчетом индекса массы тела, биохимический и клинический анализ крови, клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости), также дополнительно проводилось анкетирование по шкале GSRS, анализ электронных медицинских карт для уточнения данных анамнеза, забор образцов кала и их последующее исследование методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии.

Комплексная методика исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы И.И. Беликова, выверенная статистическая обработка данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Высказанные автором оценки, гипотезы, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками и адекватными статистическими методами с использованием соответствующего программного обеспечения. Выводы и практические

рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования, базируются на полученных результатах и логически обоснованных взаимосвязях.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Результаты диссертационного исследования имеют существенную научную и практическую ценность, поскольку направлены на решение актуальной клинической задачи — уточнение диагностических подходов в отношении нарушений кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек на додиализных стадиях, где данные литературы остаются ограниченными и неоднородными. В работе обоснован выбор клинически применимого метода исследования газовой хроматографии масс-спектрометрия, а сама постановка задачи ориентирована на ранние стадии ХБП, что особенно важно для профилактики прогрессирования заболевания и продления периода до наступления 5Д стадии ХБП.

Научная значимость работы определяется тем, что автором впервые в заявленном дизайне и клинической модели изучен состав кишечной микробиоты у пациентов с сахарным 2 типа на додиализных стадиях ХБП с использованием метода газовой хроматографии масс-спектрометрия; установлена связь клинических проявлений дисбиоза с изменениями численности бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот; а также исследованы особенности микробиоты в зависимости от наличия сопутствующего хронического пиелонефрита. Тем самым диссертация расширяет представления о патофизиологии оси «кишечник–почки» при коморбидном течении сахарного 2 типа и ХБП.

Работа, несомненно, имеет также большое практическое значение. По результатам исследования получены новые данные об изменениях в составе кишечной микробиоты у пациентов на додиализных стадиях ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа, дополнены имеющиеся представления об особенностях течения желудочной и кишечной диспепсии по мере

прогрессирования ХБП. Автор демонстрирует диагностическую ценность анализа кала методом газовой хроматографии масс-спектрометрия у пациентов с ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа при наличии признаков дисбиоза и симптомов желудочно-кишечной диспепсии, а также описывает характерные микробиотические изменения, которые могут использоваться как дополнительные критерии интерпретации результатов. Отдельно важным аспектом является выявление признаков микробиотических нарушений и повышения внутрипросветного эндотоксина у пациентов с ХБП 3–4 стадий на фоне сахарного 2 типа при обострении хронического пиелонефрита и антибактериальной терапии, что имеет прикладное значение для ведения данной коморбидной группы пациентов. Это обусловило внедрение результатов в практическую деятельность Клинико-диагностического центра РУДН, ГБУЗ города Москвы «Поликлиника «Кузнецки» Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ города Москвы «Поликлиника № 195 Департамента здравоохранения города Москвы».

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 1 статья в журнале, индексируемом в международных базах WoS и Scopus, и 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК/РУДН. В публикациях в полной мере изложены результаты диссертационного исследования.

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

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России и локальным требованиям к авторефератам диссертаций, представляемых к защите в диссертационных советах РУДН, в полной мере отражает основные положения диссертационного исследования.

Диссертация полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.13. Урология и андрология.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Беликова И.И. написана в традиционном стиле, изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 251 источник, из которых 210 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 15 рисунками, имеет 3 приложения.

Во введении автором хорошо обоснована актуальность исследования кишечной микробиоты у пациентов с ХБП на додиализных стадиях, четко сформулированы цель и задачи работы.

Глава «Обзор литературы» охватывает все ключевые аспекты проблемы нарушения состава кишечной микробиоты при снижении функции почек. Следует подчеркнуть, что автором хорошо систематизированы современные представления о составе кишечной микрофлоры у здоровых лиц, а также данные об изменении биоты при ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа, описана патологическая ось «кишечник-почки» и ее роль в снижении почечной функции. Уделено внимание важности оценки симптомов кишечной диспепсии и их связи с дисбиозом кишечника при ХБП. Автор акцентирует внимание на недостаточности литературных данных, описывающих изменения кишечной микробиоты и симптомы дисбиоза кишечника у пациентов с ХБП на додиализных стадиях, так как большая часть опубликованных исследований проведены с участием пациентов, получающих диализ.

В главе «Материалы и методы исследования» автор развернуто описывает критерии включения и исключения, что позволяет оценить репрезентативность выборки. В главе подробно описаны все проведенные клинические и лабораторные обследования пациентов, методология забора материала для

газовой хроматографии – масс-спектрометрии, а также подходы к статистической обработке данных.

В главе «Результаты исследования» подробно представлены полученные данные, касающиеся состава кишечной микробиоты здоровых добровольцев, пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сохранной функцией почек, а также пациентов на 2-4 стадиях ХБП на фоне сахарного диабета 2 типа. Все показатели состава кишечной представлены во взаимосвязи с клиническим и лабораторными показателями, в том числе с выраженностью симптомов дисбиоза кишечника и суммарным баллом по шкале GSRS.

В главе «Обсуждение» подробно анализируются все полученные результаты в сравнении с доступными литературными источниками. По результатам обсуждения не вызывает сомнения обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, которые сформулированы конкретно, в полной мере отражают полученные результаты и отвечают поставленной цели и задачам исследования. В диссертации использован хороший научный стиль изложения материала.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Беликова Игоря Игоревича на тему «Нарушение кишечной микробиоты у пациентов на додиализных стадиях хронической болезни почек на фоне сахарного диабета 2 типа» является самостоятельной завешенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по совершенствованию диагностики дисбиоза кишечника у пациентов с хронической болезнью почек на додиализных стадиях на фоне сахарного диабета 2 типа, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного учёным советом РУДН (протокол № УС-1 от 22.01.2024 г.), а её автор, Беликов Игорь Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

Оппонент

кандидат медицинских наук (3.1.20. Кардиология), доцент,  
доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии  
имени академика М.С. Вовси

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

19.02.2026 г.

Кочетков Алексей Иванович

Подпись к.м.н., доцента Кочеткова А.И. заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент



Щестакова Екатерина Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России): 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел. 8 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru