

## Заключение

**диссертационного совета ДСУ 208.001.33 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

аттестационное дело № 74.02-18/221-2025

решение диссертационного совета от 22 сентября 2025 года № 11

О присуждении Бочкаревой Лейле Азимовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» в виде рукописи по специальности 3.1.19. Эндокринология принята к защите 23 июня 2025 года протокол № 9 диссертационным советом ДСУ 208.001.33 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0047/Р от 22.01.2024г.).

Бочкарева Лейла Азимовна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

В 2024 году окончила заочную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2008 года Бочкарева Л.А. работает врачом-эндокринологом в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Диссертация «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» по специальности 3.1.19. Эндокринология выполнена на кафедре эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент Недосугова Людмила Викторовна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра эндокринологии, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

- Суплотова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, профессор кафедры
- Мисникова Инна Владимировна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), отделение

терапевтической эндокринологии, руководитель отделения; кафедра эндокринологии ФУВ, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом медицинских наук, доцентом Денисом Васильевичем Килейниковым – доцентом кафедры эндокринологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко указала, что диссертационная работа Бочкаревой Лейлы Азимовны на тему «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно- квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению провоспалительного пути активации моноцитов/макрофагов и толерантности иммунного ответа, уровня гетероплазмий митохондриального генома у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, имеющей существенное значение для специальности 3.1.19. Эндокринология, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бочкарева Лейла Азимовна

заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.19. Эндокринология.

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, общим объемом 1,8 печатных листа, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в базе данных RSCI, 3 иные публикации по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Воспалительный статус моноцитов при сахарном диабете 2 типа / Т.В. Кириченко, **Л.А. Бочкарева**, Л.В. Недосугова, Ю.В. Маркина, И.А.Кузина, Н.А. Петунина, Т.В. Толстик, А.И. Богатырева, В.А. Антонов, А.М. Маркин // **Биомедицина** – 2023- Том 19-№4 -С.25-34 [ВАК, RSCI], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа / Т.В. Кириченко, **Л.А. Бочкарева**, Л.В. Недосугова, Ю.В. Маркина, И.А. Кузина, Т.В. Толстик, А.И. Богатырева, А.М. Маркин // **Атеросклероз и дислипидемии**- 2024- 1(54)-С.45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0006. [ВАК, RSCI], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
3. Влияние сахароснижающей терапии на провоспалительную активацию моноцитов/макрофагов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / **Л.А. Бочкарева**, Л.В. Недосугова, И.А. Кузина, Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко, Н.А. Петунина // **Эффективная фармакотерапия**. 2025; 21 (1): 20–25. DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-1-20-25 [ВАК], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Мкртумяна Ашота Мусаеловича; доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики МИ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва – Курниковой Ирины Алексеевны; доктора медицинских наук, заведующей отделом терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Платоновой Надежды Михайловны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области эндокринологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно по изучению механизмов развития и роли хронического воспаления в патогенезе сахарного диабета, противовоспалительных эффектов

сахароснижающих препаратов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработано решение актуальной для эндокринологии научной задачи по уточнению механизмов влияния современной сахароснижающей терапии на динамику атеросклеротических проявлений, что позволит осуществить обоснованный выбор болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа с факторами риска либо состоявшимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Установлено, что у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа достоверно выше базальная и ЛПС-стимулированная секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , МСР-1.

Впервые выявлена толерантность иммунного ответа у пациентов с СД2 типа на фоне приема метформина пролонгированного действия и дапаглифлозина, при этом показано нарушение толерантности иммунного ответа на фоне применения эмпаглифлозина.

Показано, что для впервые выявленного сахарного диабета 2 типа характерны гетероплазии митохондриального генома по вариантам m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Изучены провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , гетероплазии митохондриальной ДНК по вариантам m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A, m.13513G>A, 14846G>A, m.1555A>G, m.5178C>A, m.3336T>C у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Представлены доказательства взаимосвязи провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  в первичной культуре моноцитов со степенью атеросклероза сонных артерий, уровнем гликемии, общего

холестерина, триглицеридов и ИМТ у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, гетероплазмий митохондриальной ДНК по вариантам m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A, m.13513G>A, 14846G>A, m.1555A>G, m.5178C>A, m.3336T>C.

Выявлены корреляции между базальной и ЛПС-стимулированной секрецией ФНО- $\alpha$  с ИМТ и уровнем гликемии, достоверная корреляция базальной секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также корреляция базальной секреции МСР-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови.

Показано влияние сахароснижающей терапии метформином пролонгированного действия, дапаглифлозином, эмпаглифлозином на провоспалительные цитокины.

Доказано влияние терапии дапаглифлозином на увеличение ФВ ЛЖ на 0,6 % ( $p=0,040$ ), значительное уменьшение толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии на фоне применения эмпаглифлозина, отмечено, что на фоне терапии метформином отмечается снижение секреции ФНО- $\alpha$ , что коррелирует с положительной динамикой толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Доказано, что раннее использование метформина пролонгированного действия и ингибиторов НГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа является патогенетически оправданным, так как влияет на воспаление, толерантность иммунного ответа, степень прогрессирования атеросклероза.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в лечебный процесс отделения эндокринологии

Государственного бюджетного учреждения «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения города Москвы.

Определены перспективы использования полученных результатов, выводов и практических рекомендаций в здравоохранении для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, уменьшении риска прогрессирования атеросклероза и диабетических осложнений, а также в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Теория исследования основана на обобщении передового опыта, анализе доступной научной отечественной и зарубежной литературы о патогенезе развития сахарного диабета и прогрессирования атеросклероза, роли воспаления, толерантности иммунного ответа, гетероплазмий митохондриального генома.

Идея исследования базируется на оценке воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов/макрофагов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными о роли воспаления, толерантности иммунного ответа в развитии сахарного диабета 2 типа и атеросклероза.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением клинических, лабораторных, специальных и инструментальных методов исследования. Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом исследования, современными методами исследования, которые соответствуют цели и задачам, статистической обработке данных.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах проведенной работы. Автор самостоятельно определил цель работы, задачи исследования, разработал дизайн-проект. Соискателем проведен поиск литературы в

российских и зарубежных источниках. Автор занимался подбором исследовательского материала в течение 2 лет на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы». Автором лично проводились клинические обследования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и здорового контроля, а также оценка их лабораторно – инструментальных показателей, проведен статистический анализ полученных данных. Автор самостоятельно провел анализ полученных результатов, сформировал выводы согласно поставленной цели и задачам. Диссертант самостоятельно провел подготовку материалов для публикаций, обосновал практические рекомендации, доложил информацию на конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссовета был задан ряд уточняющих вопросов по результатам исследования: о выборе липополисахаридов для активации моноцитов/макрофагов, о влиянии провоспалительных цитокинов на фракцию выброса левого желудочка, о методах, используемых в ходе исследования, о роли сахароснижающей терапии на провоспалительные цитокины и клинико-лабораторные показатели участников исследования, о

разнице в толерантности иммунного ответа в подгруппах пациентов в зависимости от сахароснижающей терапии. Соискатель Бочкарева Лейла Азимовна дала развернутые и исчерпывающие ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения, в том числе, о практической значимости полученных результатов.

Оппонент Мисникова Инна Владимировна в ходе защиты диссертационной работы отметила достоинства дизайна работы, современных и сложных методов исследования, отсутствие существенных замечаний, задала уточняющие вопросы о вкладе изменений индекса массы тела на толерантность иммунного ответа моноцитов/макрофагов на фоне проведенного лечения, о наличии достоверных отличий между группами контроля и сахарного диабета по ИМТ, на которые Бочкарева Л.А. дала развернутые ответы.

Ученым секретарем Мартиросян Нарине Степановной был зачитан положительный отзыв ведущей организации и оппонента Суплотовой Людмилы Александровны. Соискатель Бочкарева Лейла Азимовна дала развернутые и аргументированные ответы на вопросы оппонента.

В ходе дискуссии выступила д.м.н., доцент Попова Е.Н. отметив высокий уровень и научную ценность диссертационной работы, практическую значимость результатов.

На заседании 22 сентября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по изучению провоспалительного пути активации моноцитов/макрофагов и гетероплазмий митохондриального генома у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, противовоспалительного эффекта сахароснижающей терапии метформином пролонгированного действия, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на толерантность иммунного ответа и маркеры атеросклероза, присвоить Бочкаревой Лейле Азимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 15 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени - 12, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета

Авдеев Сергей Николаевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Мартirosян Нарине Степановна



«24» сентября 2025 года