

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология), руководителя отделения терапевтической эндокринологии, профессора кафедры эндокринологии ФУВ государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) Мисниковой Инны Владимировны на диссертационную работу Бочкаревой Лейлы Азимовны «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени П.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности 3.1.19. — Эндокринология

### Актуальность избранной темы

На сегодняшний день сахарный диабет 2 типа остается серьезной медико-социальной проблемой, так как характеризуется высокой распространенностью и повышенным риском смертности вследствие более активного прогрессирования атеросклероза. Ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и сахарного диабета 2 типа играет хроническое малоградиентное воспаление, а нарушение толерантности иммунного ответа и мутации митохондриального генома рассматриваются в качестве возможных звеньев патогенеза системного воспаления.

Системное воспаление при сахарном диабете и атеросклерозе характеризуются накоплением в крови цитокинов-медиаторов воспаления, молекул адгезии, активацией клеточных элементов (моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов).

Несомненный интерес для современной медицины представляет поиск новых стратегий для профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа, направленных на основные звенья его патогенеза. Появление новых групп препаратов открывает новые возможности для изучения и их использования с целью снижения рисков развития поздних осложнений. Целью диссертационной работы Бочкаревой Л.А. было изучение воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов/макрофагов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и проведении оценки взаимосвязи воспалительного статуса моноцитов с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза на фоне терапии метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, что обуславливает научную и клиническую актуальность.

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

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. выполнена на высоком научно-исследовательском уровне. Основные научные положения, результаты и выводы, отраженные в диссертации Бочкаревой Л.А., обоснованы значительным количеством проанализированной отечественной и зарубежной литературы, достаточным количеством набранного исследовательского материала (включено 80 пациентов), использованием современных методов диагностики и применением современных методов обработки полученных результатов. Дизайн исследования, критерии включения, невключения, выбранные клинические, лабораторные, в том числе специальные и

инструментальные методы исследования соответствуют полностью целям и задачам исследования, выполнены поэтапно и логично.

Таким образом, выводы, научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Бочкаревой Л.А., являются достоверными и обоснованными.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством набранного исследовательского материала, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных, основанных на методологических стандартах. Проанализированные данные тщательно описаны автором в тексте с использованием таблиц и рисунков. Применяемые статистические методы обработки убедительно подтверждают закономерности и выводы.

В рамках исследования впервые изучена взаимосвязь 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 с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Определена отрицательная корреляция между уровнем гетероплазии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- $\alpha$ , что может служить предиктором нарушения толерантности иммунного ответа.

Также определена взаимосвязь воспалительного статуса моноцитов с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза на фоне терапии метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Обнаружено нарушение толерантности иммунного ответа на фоне приема эмпаглифлозина, в то же время толерантность иммунного ответа на фоне приема метформина пролонгированного действия и дапаглифлозина. В ходе исследования выявлено значимое уменьшение ТИМС ОСА на фоне применения эмпаглифлозина с 1168 (182) мкм до 1043 (134) мкм,  $p=0,021$ , а в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, на

фоне терапии отмечалось достоверное увеличение ФВ при повторном обследовании через 3 месяца от 61,6 (4,0) % до 62,2(3,7) %, динамика +0,6 (1,2) %,  $p=0,040$ .

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. несомненно несет теоретическую и практическую значимость, так как является фундаментальной работой по изучению патогенеза сахарного диабета 2 типа и атеросклероза, влияния сахароснижающей терапии на воспаление, толерантность иммунного ответа и сердечно-сосудистые факторы риска, и может служить фундаментом для новых научных изысканий. В ходе исследования было установлено, что провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-8 могут рассматриваться в качестве терапевтических мишеней для разработки патогенетического лечения СД2 и его хронических осложнений. Автором были получены новые данные о влиянии сахароснижающей терапии метформином пролонгированного действия, дапаглифлозином и эмпаглифлозином на провоспалительные цитокины и характеристики состояния сердечно-сосудистой системы (ФВ ЛЖ, ТИМС ОСА).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5. «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, 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).

Основные положения диссертации были представлены и доложены на научно-практической конференции «Эндокринология: вызовы 21 века» (Москва, 18.10.2023 г); XX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы 2024» (Москва, 30.03.2024 г.), на ежегодных международных конгрессах European Atherosclerosis Society (Милан, Италия, 2022 г.) и European Atherosclerosis Society (Мангейм, Германия, 2023 г.).

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 205 источников (из них 11 отечественных и 194 зарубежных). Работа иллюстрирована 13 таблицами, 13 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность исследуемой проблемы, сформированы цель и задачи исследования, определены положения,

выносимые на защиту, научная и практическая новизна. В разделе «Обзор литературы» автором подробно изложен патогенез сахарного диабета, роль макрофагов, воспалительных цитокинов, гетероплазмий митохондриального генома, нарушения толерантности иммунного ответа на течение и прогрессирование атеросклероза и сахарного диабета 2 типа. Особое внимание Бочкарева Л.А. уделяет описанию влияния различных групп сахароснижающих препаратов на воспаление и толерантность иммунного ответа. В главе «Материалы и методы» подробно отражены дизайн исследования, критерии включения и невключения, методы исследования, в том числе специальные и инструментальные методы диагностики, характеристики пациентов и методы статистического анализа с помощью современной программы SPSS 27.0 (SPSS, США). В главе «Результаты исследования» автором подробно и последовательно изложены полученные результаты, дополненные для улучшения понимания иллюстрациями и таблицами. В главе «Обсуждение результатов» автор демонстрирует глубокие знания в исследуемой проблеме, проводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными отечественных и зарубежных исследований, грамотно обосновывает необходимость продолжения исследования с целью разработки новых стратегий лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам и отражают научно-практическую значимость.

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

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Автореферат изложен в традиционном стиле, доступно и грамотно на 24 страницах.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. отличается актуальностью и практической значимостью, глубиной изучения проблем патогенеза сахарного диабета и атеросклероза, использованием современных методов исследования (определение митохондриальных гетероплазмий, провоспалительных цитокинов). Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию работы нет.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

Каков вклад снижения гликемии и ИМТ в изменении толерантности иммунного ответа на фоне лечения препаратами иНГЛТ2 и пролонгированным метформином?

Были ли достоверные отличия группы пациентов с СД2 и группы контроля по возрасту и ИМТ?

## **Заключение**

Таким образом, 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке влияния сахароснижающей терапии метформином пролонгированного действия, ингибиторами НГЛТ-2 на воспалительную активацию и толерантность иммунного ответа 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 кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Руководитель отделения терапевтической эндокринологии,  
профессор кафедры эндокринологии ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
Доктор медицинских наук  
(3.1.19. Эндокринология)

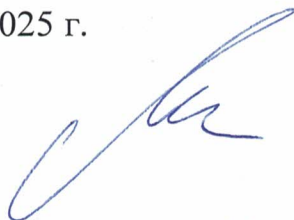
Мисникова Инна Владимировна



Согласна на обработку моих персональных данных

« 28 » июля \_\_\_\_\_ 2025 г.

Мисникова Инна Владимировна



Подпись доктора медицинских наук Мисниковой И.В. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
Доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Федоровна



Контактная информация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2

Телефон: +7(499) 674-07-09; e-mail: mz\_moniki\_info@mosreg.ru

<https://monikiweb.ru>