

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

«16» 10 нояб 20 25 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «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 выполнена на кафедре эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина. Отчислена из аспирантуры в 2024 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1873/Аз выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

**Научный руководитель:**

Недосугова Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование Л.А. Бочкаревой является завершённой научно-квалификационной работой, направленной на решение важной задачи – изучение провоспалительной модификации моноцитов, толерантности иммунного ответа, определения взаимосвязи с клиническими характеристиками

пациентов при сахарном диабете 2 типа до и после сахароснижающей терапии, изучение влияния на динамику развития атеросклероза сонных артерий, фракцию выброса у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне применения метформина пролонгированного действия и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в сравнении со здоровыми добровольцами.

На основе комплексного изучения литературных данных российских и зарубежных авторов, результатов, полученных в ходе проведенного исследования, разработаны рекомендации по своевременному назначению сахароснижающей терапии (метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина), так как она является патогенетически оправданной и приводит к уменьшению секреции провоспалительных цитокинов моноцитов/макрофагов, а также использованию фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического протеина-1 в качестве терапевтических мишеней для разработки патогенетического лечения сахарного диабета 2 типа.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Распространённость сахарного диабета в мире неукоснительно растет. Численность заболеваемости сахарным диабетом 2 типа по прогнозам Всемирной организации здравоохранения составит к 2045 году 693 млн. Атеросклеротические заболевания являются наиболее частой причиной смерти и ухудшения качества жизни у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Множественные метаболические нарушения, характерные для сахарного диабета 2 типа, вовлечены в прогрессирование атеросклероза. На сегодняшний день одной из ведущих причин изменения сосудистого гомеостаза и периферической нервной системы считают гипергликемию наряду с дислипидемией, инсулинорезистентностью, повышенным артериальным давлением.

Последние исследования определяют сахарный диабет 2 типа не только метаболическим заболеванием, но и как воспалительное состояние. Причем

хроническое субклиническое воспаление слабой степени регистрируется уже на стадии метаболического синдрома и инсулинорезистентности до дебюта сахарного диабета 2 типа.

На сегодняшний день влияние на определенную стадию воспалительного процесса сахароснижающих средств мало изучено. Появление новых групп сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, открывают новые горизонты использования не только для снижения уровня гликемии – глюкозоцентрический подход, но и для уменьшения осложнений (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, неалкогольная болезнь печени) – кардио-рено-метаболический уровень, и как противовоспалительные средства. Тем не менее, литературных данных по взаимосвязи положительных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа с влиянием на системное воспаление, провоспалительные фенотипы моноцитов, нарушение толерантности иммунного ответа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа недостаточно.

Таким образом, изучение провоспалительных механизмов, толерантности иммунного ответа, содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно в дебюте заболевания, имеет важное значение для профилактики осложнений сахарного диабета 2 типа и прогрессировании атеросклероза. Данная проблема явилась основанием для создания концепции нашей работы.

Вследствие этого было изучено влияние противодиабетических препаратов (метформин пролонгированного действия, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) на стимулированную липополисахаридом экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического протеина-1 в первичной культуре моноцитов/макрофагов пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, также изучены механизмы взаимосвязи воспалительной активации моноцитов с развитием

сердечно-сосудистой патологии при сахарным диабетом 2 типа, влиянии на факторы, приводящие к более сильному прогрессированию атеросклероза при сахарном диабете 2 типа.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах проведенной работы. Соискатель участвовал в постановке целей и задач исследования, разработке концепции работы, дизайн-проекте. 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», где были выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования. Автором проведен статистический анализ полученных данных. Соискатель осуществил интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы, согласно установленным задачам и целям. Автор провел подготовку материалов для публикаций. Результаты исследования нашли отражение в научных публикациях и были представлены автором в докладах на научно-практических конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов, выводов диссертационной работы, выносимых на защиту, основана на современных методах обследования, статистических данных, которые соответствуют поставленным целям и задачам. В работе использовались методы: общеклиническое обследование, инструментальные методы исследования, специальные методы исследования (определение уровня мутаций митохондриального генома, определение маркеров воспаления интерлейкина-1b, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического протеина-1, высокочувствительного C-реактивного белка), статистический анализ. Статистический метод выполнен

с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS 27.0 (SPSS, США).

Научные положения, выводы и рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представлены в рисунках и таблицах.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведено комплексное исследование по изучению провоспалительной активности моноцитов/макрофагов, нарушению толерантности иммунного ответа у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Проведена оценка взаимосвязи воспалительного статуса моноцитов с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза на фоне терапии метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

В рамках настоящего исследования была выявлена взаимосвязь между гетероплазмиями митохондриального генома и уровнем провоспалительных цитокинов. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем гетероплазмии m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции фактора некроза опухоли-альфа.

В результате проведенного исследования выявлены корреляционные взаимосвязи: позитивные - между уровнем секреции провоспалительных цитокинов и атеросклерозом сонных артерий, уровнем гликемии, общего холестерина, триглицеридов и индексом массы тела у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Показано положительное влияние метформина пролонгированного действия на динамику толщины интимо-медиального слоя общей сонной артерии, а также дапаглифлозина на фракцию выброса левого желудочка.

Согласно полученным результатам, можно рассматривать фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемотаксический протеин-1 в

качестве терапевтических мишеней для разработки патогенетического лечения сахарного диабета 2 типа.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты диссертационной работы представляют несомненную практическую значимость по ведению пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Они могут служить фундаментом для дальнейших стратегий в клинических испытаниях, направленных на исследование экспрессии генов, ассоциированных с провоспалительной активацией и нарушением иммунной толерантности моноцитов, изучение и внедрение в рутинную практику цитокинов с нейтрализующими агентами, применение агентов с новыми механизмами (хлорохин, диацереин). Это позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии патогенетической терапии сахарного диабета 2 типа, профилактики сахарного диабета 2 типа, а также рассмотреть перспективы использования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на стадии преддиабета.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенное исследование позволило углубить знания по роли воспаления, нарушения толерантности иммунного ответа, гетероплазмий митохондриального генома в патогенезе сахарного диабета 2 типа и атеросклероза. В ходе исследования выявлены взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза на фоне терапии метформином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Полученные результаты позволяют улучшить прогнозы по сердечно-сосудистым заболеваниям и осложнениям сахарного диабета 2 типа.

Научная работа соискателя может стать основой для новых исследований по изучению провоспалительных цитокинов, толерантности иммунного ответа у пациентов с преддиабетическими заболеваниями, для образовательных программ студентов медицинских учебных заведений.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены и используются в лечебном процессе отделения эндокринологии государственного бюджетного учреждения «Городская поликлиника № 46» Департамента здравоохранения города Москва (акт о внедрении б/н от 22.07.2024), а также в учебный процесс на кафедре эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт о внедрении № 436 от 23.07.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Проведение исследования в рамках диссертационной работы было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Выписка из протокола очередного заседания Локального этического комитета № 18-24 от 18.07.2024 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, области исследования: п.№4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / ВАК при Минобрнауки России:

1) 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

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в базу RSCI:

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.

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.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа /Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова // Сахарный диабет -2021- Том 24 -№4-С. 325-333 DOI: 10.14341/DM12746

2) Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications /L.V. Nedosugova, Y.V. Markina, L.A. Bochkareva, I.A. Kuzina, N.A. Petunina, I.Y.

Yudina and T.V. Kirichenko // Biomedicines -2022 -10(5)- 1168;  
doi.org/10.3390/biomedicines10051168

3) The Effect of Gliflozin Therapy on TNF- $\alpha$  Secretion by Cultured Monocytes in Patients with Diabetes / T.V. Kirichenko, L.A. Bochkareva, Y.V. Markina, T.V. Tolstik, A.I. Bogatyreva, A.M. Markin, A.A. Tulskiy, I.A. Kuzina, L.V. Nedosugova, N.A. Petunina and A.N.Orekhov // OnLine Journal of Biological Sciences -2024-24 (3): 330.335 DOI: 10.3844/ojbsci.2024.330.335

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Monocyte activation in coronary heart disease and type 2 diabetes. Kirichenko T.V., Nedosugova L.V., Bochkareva L.A., Galstyan K.O., Orekhov A.N., Sobenin I.A. Atherosclerosis. 2022. T. 355. C. 12.

2) Провоспалительная активация и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Кузина И.А., Петунина Н.А., Кириченко Т.В., Маркина Ю.В. Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. Сборник тезисов IV Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. Москва, 2024. С. 23.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) «Monocyte activation in coronary heart disease and type 2 diabetes»/ Международный конгресс European Atherosclerosis Society в форме электронных постеров (Милан, Италия, 2022 г.);

2) «Monocyte activation in type 2 diabetes and associated atherosclerosis»/ Международный конгресс European Atherosclerosis Society в форме электронных постеров (Мангейм, Германия, 2023 г.);

3) Провоспалительная активация и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа/Научно-практическая конференция «Эндокринология вызовы 21 века» (Москва, 18.10.2023 г);

4) Влияние пероральной сахароснижающей терапии на про- и противовоспалительные свойства макрофагов у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа/XX Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы 2024» (Москва, 30.03.2024 г.)

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Бочкаревой Лейлы Азимовны «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Заключение принято на заседании кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 9 чел.


Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 10.03.2025 г.

#### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,

заведующий кафедрой эндокринологии

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)  Петунина Н.А.