

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Крихели Н.И.

« 25 » августа 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Численность больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2), неукоснительно растёт и по прогнозам ВОЗ составит к 2045 году 693 млн. человек. Сахарный диабет входит в десять основных причин смертности по данным ВОЗ. Атеросклеротические заболевания являются наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с СД2. Прогрессирование атеросклероза у пациентов с СД2 отмечается в 5 раз быстрее, чем у пациентов, не страдающих СД2. Важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, патогенезе СД2 играет хроническое

воспаление. Нарушение толерантности иммунного ответа моноцитов-макрофагов рассматривается как важный механизм патогенеза хронического, персистирующего воспаления. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза СД2 и атеросклероза, остается актуальным вопрос о роли воспаления и нарушения толерантности иммунного ответа, роли митохондриальных гетероплазмий, а также влияния инновационных групп сахароснижающих препаратов на основные звенья патогенеза СД2 и прогрессирования атеросклероза.

Таким образом, диссертационная работа Бочкаревой Л.А., посвященная изучению роли воспалительной активации и толерантности иммунного ответа, влияния сахароснижающей терапии на воспалительный статус моноцитов, клинико-лабораторные и инструментальные маркеры атеросклероза, представляется важной и актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тема утверждена на заседании Ученого Совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 11.12.2000 г., приказ № 5114/ОП-32.

Новизна исследования и полученных результатов

Бочкаревой Л.А. в ходе исследования получены новые фундаментальные знания о патогенезе СД2 у пациентов с впервые выявленным СД2, влиянии метформина пролонгированного действия, ингибиторов НГЛТ-2 на провоспалительные цитокины и толерантность

иммунного ответа, влияния провоспалительных цитокинов на митохондриальные гетероплазмы.

Впервые показана взаимосвязь гетероплазмы 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 СД2. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем гетероплазмы m.13513G>A и уровнями повторно стимулированной и базальной секреции ФНО- α , что может послужить маркером прогрессирования атеросклероза.

В ходе исследования была изучена провоспалительная активация моноцитов/макрофагов у пациентов с впервые выявленным СД2, определена взаимосвязь воспалительной активации моноцитов. Доказано влияние сахароснижающих препаратов (пролонгированного метформина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина) на провоспалительную активацию и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД2.

На фоне терапии метформином показано достоверное снижение базальной секреции ИЛ-1 β , повторно стимулированной секреции ФНО- α , что демонстрирует толерантность иммунного ответа, также показано, что снижение секреции ФНО- α коррелирует с положительной динамикой ТИМС ОСА, $r=0,626$ ($p=0,003$). При приеме эмпаглифлозина выявлено снижение базальной секреции ФНО- α , повышение повторно стимулированной секреции ФНО- α , что свидетельствует о нарушении толерантности иммунного ответа, отмечено значимое уменьшение ТИМС ОСА с 1168 (182) мкм до 1043 (134) мкм, $p=0,021$. При приеме дапаглифлозина через 3 месяца отмечалась толерантность иммунного ответа, что выражалось в достоверном снижении базальной секреции ФНО- α , повторно стимулированной секреции ИЛ-1 β . На фоне приема дапаглифлозина выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 0,6 %, $p=0,040$.

Таким образом, полученные Бочкаревой Л.А. данные могут служить

фундаментом для дальнейших исследований и основой для разработок практических рекомендаций по оптимальной тактике ведения пациентов с впервые выявленным СД2, профилактике поздних осложнений СД2.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы обладают научной новизной и потенциалом, служат фундаментом для новых научных работ по исследованию роли воспаления, нарушения толерантности иммунного ответа, митохондриальных гетероплазмий в прогрессировании атеросклероза у пациентов с СД2. Важное практическое значение имеют полученные результаты о влиянии терапии дапаглифлозином и метформином пролонгированного действия на толерантность иммунного ответа и маркеры атеросклероза у пациентов с впервые выявленным СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что провоспалительные цитокины ФНО- α , МСР-1, ИЛ-6, ИЛ-8 могут быть использованы как терапевтические мишени для разработки новой патогенетической терапии СД2.

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 кафедры 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).

Личный вклад автора

Автором лично разработана концепция исследования, проведен анализ научной проблемы, определены цели и задачи работы, дизайн-проект. Автор занимался набором исследовательского материала в течение 2-х лет согласно критериям включения и не включения с последующей статистической

обработкой полученных данных, анализом и интерпретацией данных согласно целям и задачам исследования. Полученные результаты и выводы оформлены автором в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации Бочкаревой Л.А. могут быть внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений первичного звена здравоохранения и специализированных подразделений по профилю «эндокринология» при ведении пациентов с впервые выявленным СД2 в практике врачей-терапевтов, эндокринологов, врачей общей практики. Результаты, выводы, полученные в ходе работы, целесообразно использовать в образовательном процессе кафедр высших учебных заведений для обучения студентов, ординаторов, аспирантов, врачей.

Количество печатных работ

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).

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. написана в традиционном стиле, изложена 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.

В разделе «Введение» Бочкарева Л.А. аргументировано продемонстрировала актуальность изучаемой проблемы, сформированные цель и задачи диссертационной работы, представила основные положения, выносимые на защиту, научную и практическую значимость проведенной работы. Раздел «Обзор литературы» в полной мере освещает роль воспаления, толерантности иммунного ответа, митохондриальных гетероплазмий в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Особую роль автор отводит влиянию сахароснижающих препаратов на воспаление, толерантность иммунного ответа, прогрессирование атеросклероза. Литературный обзор обосновывает необходимость проведения исследования и увеличения масштаба понимания патогенеза сахарного диабета и взаимосвязи провоспалительных цитокинов, митохондриальных гетероплазмий с прогрессированием атеросклероза и появлением осложнений сахарного диабета. В главе «Материалы и методы» подробно отражены дизайн исследования, этапы исследования, критерии включения и невключения, методы исследования, в том числе специальные методы диагностики, характеристики пациентов и методы статистического анализа. В главе «Результаты исследования» логично и подробно отражены результаты, полученные в ходе эксперимента, с использованием таблиц и рисунков. В главе «Обсуждение результатов» автор подробно интерпретирует полученные данные, указывает практическую значимость, проводит аналогии и сравнения с данными других исследований российских и зарубежных ученых. В выводах полноценно обобщены полученные результаты, указано практическое применение проведенной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне в соответствии с принципами проведения

научных исследований. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методов исследования, достаточным набором материала, точностью статистических программ. Выводы, практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам и логически следуют полученным результатам в ходе эксперимента. К достоинствам диссертационной работы можно смело отнести логичность, последовательность и масштаб.

Незначительные опечатки не влияют на значимость диссертационной работы Бочкаревой Л.А., которая заслуживает положительную оценку. Принципиальных замечаний по работе не имеется. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

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 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Бочкаревой Л.А.

