«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический

университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,

д.м.н., профессор

Крихели Н.И.

«__21__» __ноября__ 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Авзалетдиновой Дианы Шамилевны на тему «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

В современном мире имеет место неинфекционная пандемия сахарного диабета, преимущественно за счёт сахарного диабета 2 типа (СД2). По оценкам Международной Федерации Диабета, в 2021 г. зарегистрировано 537 млн больных сахарным диабетом, с предполагаемым ростом числа заболевших до 783 млн к 2045 г. Сахарный диабет 2 типа - причина высокой летальности от сердечно-сосудистых событий, хронической болезни почек, слепоты вследствие прогрессирования диабетической ретинопатии, нетравматической ампутации конечностей по причине развития синдрома диабетической стопы.

Открыты сотни генетических вариант, взаимосвязанных с сахарным диабетом 2 типа, что крайне важно для понимания механизмов развития заболевания. Предпринята попытка выделить среди данных генетических вариант кластеры, ассоциированные с функцией инсулинпродуцирующих клеток и инсулинорезистентностью, взаимосвязанные с ожирением, аномальным распределением жировой ткани, нарушениями печеночного метаболизма липидов. Вместе с тем, предложенные на данный момент шкалы оценки полигенного риска сахарного диабета 2 типа обладают недостаточной прогностической значимостью для практического применения, что диктует необходимость дальнейшего поиска в направлении генетических факторов патогенеза заболевания.

Поэтому, представленная диссертационная работа Авзалетдиновой Д.Ш., посвящённая изучению роли полиморфных маркеров генов глутаматергической системы, экспрессирующихся в центральной нервной системе, генов семейства хемокинов, определяющих низкоинтенсивное воспаление жировой ткани, и показателей пищевого поведения в формировании патогенеза сахарного диабета 2 типа и его клинико-метаболических особенностей, является крайне актуальной и своевременной.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Диссертация Авзалетдиновой Д.Ш., несомненно, обладает научной новизной. Впервые проведён анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов, хемокиновых и глутаматных рецепторов с сахарным диабетом 2 типа. Диссертант сообщает о выявленных половых различиях в генетической предрасположенности к СД2. Повышенный риск СД2 у мужчин ассоциирован с генотипами полиморфных маркеров генов хемокина 20 *CCL20 (rs6749704)*, рецептора хемокина 5 *CCR5 (rs333),* рецептора глутамата *GRIA1 (rs2195450),* а у женщин - с генотипами полиморфных маркеров гена транскрипционного фактора 7 *TCF7L2 (rs7903146)* и гена адипонектина *ADIPOQ (rs17366743)*.

В одном из разделов работы Авзалетдинова Д.Ш. оценивала характер полигенных взаимодействий между 17-ю полиморфными маркерами генов, продукты экспрессии которых участвуют в различных звеньях патогенеза СД2: нарушение функции бета-клеток (*TCF7L2*, *LRP5)*, инсулинорезистентность (*PPARG2*, *MC4R*, *ADIPOQ*), дислипидемия (*LPL*), низкоинтенсивное воспаление жировой ткани (*CCL2*, *CCL5, CCL11*, *CCL17, CCL20, CX3CR1* и *CCR5*), нарушение деятельности центра потребления пищи и энергозатрат в гипоталамусе (*GRIN2B*, *GRIA1, LEPR*), с целью оценки вклада их комбинации в патогенез СД2. Согласно получены результатам, найдено 27 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с СД2. Полигенные комбинации повышенного и пониженного риска также различаются в зависимости от пола.

Установленные Авзалетдиновой Д.Ш. ассоциации полиморфных маркеров генов рецепторов хемокинов и глутамата с метаболическим статусом пациентов (показателями липидограммы, индексом массы тела) имеют большой потенциал для развития новых методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2.

Научно-практический интерес представляют выявленные Авзалетдиновой Д.Ш. особенности пищевого поведения пациентов с СД2, для которых в большей степени характерен эмоциогенный паттерн, как при избытке массы тела, таки при всех степенях ожирения. Установлена точка отсечения (“cut-off value”) эмоциогенного пищевого поведения, определяющая повышенный риск СД2. Выявлено, что данный тип нарушений пищевого поведения коррелирует с индексом массы тела, постпрандиальной гликемией у больных СД2. Впервые проведён анализ ассоциаций паттернов пищевого поведения с полиморфными маркерами генов, результаты которого демонстрируют, что переедание является не только модифицируемым фактором риска СД2, но имеет в своей основе генетически обусловленную природу.

Ценность диссертационной работы Авзалетдиновой Д.Ш. заключается

в комплексном подходе к оценке факторов риска СД2 как с учётом генетических факторов, причастных к различным составляющим патогенеза заболевания, так и внешних триггеров.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы имеют большую научно-практическую ценность в области эндокринологии. Впервые показано, что при проведении диагностики повышенного риска развития сахарного диабета 2 типа целесообразно анкетировать пациентов на предмет наличия эмоцигенного пищевого поведения, а также выполнять гендер-специфичное молекулярно-генетическое тестирование по полиморфным маркерам генов хемокинов 2, 20, рецептора хемокинов 5, пропионатного рецептора глутамата 1, адипонектина, транскрипционного фактора 7, что позволит формировать группы риска из индивидов, являющихся носителями патогенных вариантов, с целью проведения у них клинических наблюдений, превентивных или лечебных мероприятий.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития отрасли науки и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные при анализе ассоциаций полиморфных маркеров генов глутаматергической системы, участвующей в нейротрансмиттерной передаче в центральной нервной системе, и генов семейства хемокинов, определяющих низкоинтенсивное воспаление жировой ткани, с сахарным диабетом 2 типа и его клинико-метаболическими особенностями, имеют большое научное значение, так как дополняют знания о патогенезе заболевания.

Диссертационная работа также обладает достаточной практической значимостью. В частности, в арсенале практикующего эндокринолога появились дополнительные критерии, позволяющие выделить угрожаемых по

развитию СД2 пациентов: возраст старше 54 лет, ИМТ более 28 кг/м^2, показатель эмоциогенного пищевого поведения более 4,1 балла по Голландскому опроснику пищевого поведения, наличие в генотипе определённых аллелей (*CCL20 rs6749704*C*, *CCL2 rs1024611*A*, *CCR5 rs333*D*, *GRIA1 rs2195450*T*, *TCF7L2 rs7903146*T* у мужчин; *CCL20 rs6749704*C*, *ADIPOQ rs17366743*C*, *TCF7L2 rs7903146*T* у женщин).

Результаты исследования, посвящённые изучению роли полиморфных маркеров генов глутаматергической системы и семейства хемокинов в формировании патогенеза сахарного диабета 2 типа и его клинико-метаболических особенностей, могут стать основой для разработки новых методов лечения и первичной профилактики СД2.

Применение в клинической практике эндокринолога разработанного в диссертации алгоритма диагностики высокого риска СД2 позволит выделить группу пациентов на доклинической стадии нарушений углеводного обмена, предотвратить манифестацию СД2.

Разработанная прогностическая модель СД2 имеет большой потенциал для регистрации в качестве патента на изобретение и внедрения в дальнейшем в клиническую практику для скрининга лиц высокого риска СД2.

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты могут служить основой для проведения дальнейших исследований в области профилактики сахарного диабета 2 типа. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической работе и для планирования новых исследований.

Достоверность и обоснованность положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывают сомнений, поскольку дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам. Выборки пациентов с СД2 и здоровых участников являются достаточными по объёму.

Комплексное клинико-лабораторное обследование, корректная и современная статистическая обработка полученных результатов с применением последних версий программного обеспечения соответствуют цели и задачам исследования и отвечают требования современной науки.

Материалы диссертационной работы представлены в 42 научных публикациях (из них 11 - в журналах, внесённых в список Высшей аттестационной комиссии, 4 — в журналах Web of Science и Scopus Q1 и Q2; патент на изобретение - 1), представлены в главах монографии, а также были доложены на российских и международных конференциях.

Результаты, представленные в статьях автора, цитируются в многочисленных работах, что также подтверждает актуальность темы диссертации и достоверность полученных соискателем результатов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Авзалетдиновой Д.Ш. изложена по общепринятому плану на 225 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, указатель литературы и приложение. Работа достаточно иллюстрирована 58 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 344 источников (из них 73 отечественных и 271 иностранных).

Литературный обзор является развёрнутым, занимает 33 страницы, иллюстрирован, написан научным языком, чётко обосновывает необходимость проведения исследования и подводит к постановке цели исследования. Обзор включает анализ литературных источников за последние 15 лет, преимущественно англоязычные публикации, однако отечественной литературе также уделено достаточное внимание.

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного исследования участников основной и контрольной группы. Методы

исследования описаны подробно, что позволяет полностью воспроизвести эксперименты исследования.

Раздел диссертации «Результаты и обсуждение» описан детально, в нем присутствует достаточное количество таблиц и рисунков, что помогает лучшему восприятию материала. Статистические методы подобраны в соответствии с поставленными задачами. Обсуждение результатов исследования проведено параллельно с их описанием и представляет собой сопоставление полученных данных с результатами других исследований в этой области.

На основании проведенного исследования автор сформулировал 6 вводов и 6 практических рекомендаций. Выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту, и отражают основные идеи работы.

Хочется отдельно отметить аккуратность и тщательность оформления работы, большое количество иллюстративного материала, благодаря чему работа читается легко и оставляет благоприятное впечатление в целом.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру специальности 3.1.19 - Эндокринология (медицинские науки).

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с п. 25 положения «О порядке присуждения учёных степеней».

Замечания и вопросы

Присутствие в тексте небольшого количества опечаток не умаляет значимость диссертационного исследования Авзалетдиновой Д.Ш.

Вопросы:

1. В главе «Результаты и обсуждение» приводятся данные анализа

ассоциаций полиморфных маркеров генов с паттернами пищевого поведения, однако эти результаты не оформлены в качестве вывода. Объясните свою позицию.

2. Проводили ли Вы анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с хроническими осложнениями сахарного диабета 2 типа?

В целом, диссертационная работа Авзалетдиновой Д.Ш. заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Авзалетдиновой Дианы Шамилевны «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки), является законченным, самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное фундаментальное значение для медицины - уточнение патогенеза сахарного диабета 2 типа, а также оптимизация алгоритма диагностики генетической предрасположенности к нему.

По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Авзалетдиновой Дианы Шамилевны «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук согласно «Положению о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101), а ее автор

Авзалетдинова Диана Шамилевна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Отзыв на диссертацию утверждён и обсуждён на заседании сотрудников кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12/23 от «17» ноября 2023 г.).

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доктор медицинских наук
Даю согласие на обработку моих персональных данных

_____ Бирюкова Елена Валерьевна

«17» ноября 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бирюковой Е.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

_____ Васюк Юрий Александрович

«20» ноября 2023 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр. 1
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru
Web-сайт: https://www.msmsu.ru/