

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.И. ДЕДОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 22.05.2025 г. № 268

**О присуждении Томиловой Алине Олеговне, гражданке Российской
Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.**

Диссертация «Динамика гормонально-метаболических факторов и воспалительного потенциала жировой ткани на фоне медикаментозного и хирургического методов лечения лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 14.03.2025 г. (протокол № 263) диссертационным советом 21.1.045.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851.

Томилова Алина Олеговна в 2019 году с отличием окончила Сеченовский Университет по специальности «Лечебное дело». С 2019 по 2021 год проходила обучение в клинической ординатуре, затем с 2021 по 2024 год в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Шестакова Марина Владимировна, заместитель директора Центра – директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Официальные оппоненты:

- **Бабенко Алина Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИО метаболических нарушений и персонифицированной профилактики НЦМУ «ЦПМ».

- **Дудинская Екатерина Наильевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии Бирюковой Еленой Валерьевной отражены научная новизна, обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования. Высоко оценивается научно-практическое значение и теоретическая значимость диссертационного исследования, в котором на основании выполненных автором работ выявлены предикторы снижения массы тела на фоне двух методов лечения ожирения и СД 2 и предикторы развития или отсутствия ремиссии СД 2 после бариатрической операции, полученные результаты также подчеркивают существование

феномена «метаболической памяти», что несет существенное значение для развития эндокринологии.

С учетом научной и практической значимости, данная диссертационная работа может послужить основой для дальнейших фундаментальных исследований по данной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, а также других научно-исследовательских организаций. Литературный и клинический опыт сформулированы автором в практических рекомендациях.

Томилова Алина Олеговна имеет 24 научных публикаций, из них по теме диссертации – 12, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 4.

Наиболее значимыми работами по теме диссертации являются:

1. Конечные продукты гликирования как один из «пусковых» факторов развития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением / А.О. Томилова, Е.А. Шестакова, М.Д. Самсонова, М.В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 302-308. — DOI: <https://doi.org/10.14341/omet13059>.
2. Клинический портрет бариатрического пациента – всегда ли он одинаков? / А.А. Вознесенская, А.О. Томилова, М.Д. Самсонова [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2024. — Т. 13. — № 3. — С. 61–69. — DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-3-61-69>.
3. Semaglutide 6-months therapy of type 2 diabetes mellitus restores adipose progenitors potential to develop metabolically active adipocytes / I. Stafeev, M. Agareva, A. Tomilova [et al.] // European Journal of Pharmacology. — 2024. — Vol. 970. — P. 176476. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176476>.
4. Comparative Effect of Insulin Resistance Reduction and Hormonal Alterations on Type 2 Diabetes Remission After Bariatric Surgery / E. Shestakova, A. Yurasov, A. Tomilova [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13. — № 22. — P. 6998. — DOI:

<https://doi.org/10.3390/jcm13226998>.

5. Dynamic Evaluation of Vitamin D Metabolism in Post-Bariatric Patients / A. Povaliaeva, A. Zhukov, A. Tomilova [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2023. — Vol. 13. — № 1. — P. 7. — DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13010007>.
6. М-индекс как предиктор нормализации углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии / Е.А. Шестакова., А.С. Паневина, А.О. Гаврилова [и др.] // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — № 5. — С. 446-454. — DOI: <https://doi.org/10.14341/DM13045>.
7. Нарушения динамики глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после нормированного приема смешанной пищи при ожирении и сахарном диабете 2 типа / Е.М. Леднев, А.О. Гаврилова, Т.Ф. Вепхвадзе [и др.] // Физиология человека. — 2024. — Т. 50, № 1. — С. 120-127. — DOI: <https://doi.org/10.31857/s0131164624010119>.
8. Visceral mesenchymal stem cells from type 2 diabetes donors activate triglycerides synthesis in healthy adipocytes via metabolites exchange and cytokines secretion / I. Stafeev, S. Michurina, A. Gavrilova [et al.] // International Journal of Obesity. — 2023. — Vol. 47. — № 8. — P. 732-742. — DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01317-1>.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах и тезисах конференции с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%. Автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук,

профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного, профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
3. Авзалетдиновой Дианы Шамилевны, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Томиловой Алины Олеговны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области эндокринологии, в вопросах диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке в области эндокринологии и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Бабенко Алины Юрьевны являются следующие:

1. Бабенко А. Ю., Федоров А. В., Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И. Взаимосвязь экспрессии генов в жировой ткани с уровнем в циркуляции адипокинов, инкретинов и некоторых биомаркеров при ожирении // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 535.

2. Бабенко А. Ю., Кононова Ю. А., Мартьянова М. В., Симаненкова А. В., Кокина М. А., Шляхто Е. В. Терапия агонистами глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98. – № 3. – С. 210–217.
3. Мартьянова М. В., Бабенко А. Ю. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, выбор внутри класса. Рациональная комбинация "инсулин гларгин 100 + ликсисенатид" // Медицинский совет. – 2020. – № 7. – С. 50–55.
4. Матвеев Г. А., Голикова Т. И., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В. Сравнение эффектов терапии ожирения лираглутидом и сибутрамином // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 218–228.
5. Бабенко А. Ю., Голикова Т. И. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонализированных воздействий // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 59–94.
6. Markina NO, Matveev GA, Zasyrkin GG, Golikova TI, Ryzhkova DV, Kononova YA, Danilov SD, Babenko AY. Role of Brown Adipose Tissue in Metabolic Health and Efficacy of Drug Treatment for Obesity // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13. – № 14. – P. 4151. doi: 10.3390/jcm13144151. PMID: 39064191; PMCID: PMC11277946.
7. Kononova YA, Tuchina TP, Babenko AY. Brown and Beige Adipose Tissue: One or Different Targets for Treatment of Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders? // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – № 24. – P. 13295. doi: 10.3390/ijms252413295. PMID: 39769065; PMCID: PMC11677471.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Дудинской Екатерины Наильевны являются следующие:

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н.,

Сизова Е.Е. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция) // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9. № 1 (30). С. 60-69.

2. Дудинская Е.Н. Инсулинорезистентность как связующее звено между сахарным диабетом, ожирением, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 6-8.

3. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения // Focus Эндокринология. 2021. Т. 2. № 2. С. 38-44.

4. Дудинская Е.Н. Кардиоренальное метаболическое здоровье // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19. № 52. С. 14-29.

5. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Биология теломер и мишень-ориентированный подход в коррекции инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2023. Т. 12. № 4 (45). С. 112-116

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Бирюкова Е.В., Морозова И.А., Родионова С.В. Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 160–168.

2. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н. Клинический опыт длительного наблюдения параметров эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин и арГПП-1 ликсисенатида у пациентов с СД 2 типа, не достигших целевых значений гликемии при применении пероральных сахароснижающих средств // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 4. – С. 119–123.

3. Яковенко И.Ю., Мкртумян А.М., Ботов А.А., Елагин И.Б., Струсов В.В., Осокин Г.Ю., Самратов Т.У. Желудочное шунтирование с

одним анастомозом: путь к нормализации секреции инсулина у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа вне зависимости от клинически значимой потери массы тела // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27. – № 6. – С. 38–42.

4. Мкртумян А.М. Многофакторный подход к управлению сахарным диабетом 2 типа: фокус на препараты инкретинового ряда // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 40. – С. 48–50.
5. Бирюкова Е.В., Подачина С.В. Сахарный диабет 2 типа: о чем должен быть осведомлен клиницист // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 5. – С. 24–34.
6. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – № 1. – С. 73–80.
7. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Соловьева И.В., Долгова Е.В. Ожирение – ведущий фактор риска социально-значимых заболеваний // Лечение и профилактика. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 41–54.
8. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 6. – С. 264–273.
9. Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Стас М.С., Анчутина А.А. Эффективность и безопасность инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 537–548.
10. Бирюкова Е.В. Современные технологии в управлении гликемией и профилактике осложнений сахарного диабета // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 10. – С. 114–120.
11. Бирюкова Е.В. Неоспоримая важность гликемического контроля в эпоху органо-протективной сахароснижающей терапии //

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

разработана научная концепция, позволившая выявить новые закономерности патофизиологических процессов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2), индуцированные различными методами лечения;

доказаны различия в эффектах бариатрической операции (БО) и терапии семаглутидом на воспалительный потенциал подкожной жировой ткани, гиперинсулинемию и чувствительность к инсулину,

предложена математическая модель прогнозирования ремиссии СД2 после бариатрической операции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Впервые **изучена** ось AGEs-RAGE как в сыворотке крови, так и подкожной жировой ткани пациентов с ожирением и СД 2 через 6 месяцев после БО и терапии семаглутидом;

Впервые **изучены** изменения экспрессии киназы JNK1/2 и уровня ее активирующего фосфорилирования в бежевых и белых адипоцитах, полученных из мезенхимальных стромальных клеток биоптатов подкожной жировой ткани на фоне различных методов лечения ожирения и СД 2,

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы высокотехнологические методы, включающие выделение и культивирование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) с их последующей адипогенной дифференцировкой, иммуноблоттинг, высокопроизводительный анализ секретируемых факторов с применением технологии xMAP, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест,

раскрыты особенности влияния семаглутида и БО на бежевые и белые адипоциты, полученные из МСК подкожной жировой ткани,

изложена динамика клинических и биохимических показателей у

пациентов с СД2 и ожирением после проведенной БО и на фоне терапии семаглутидом.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений диссертации:

разработана и внедрена математическая модель прогнозирования ремиссии СД2 после бариатрической операции,

определены предикторы, позволяющие прогнозировать ремиссию СД2 после БО и снижение массы тела как после БО, так и терапии семаглутидом.

Диссертационная работа Томиловой А.О. расширяет современные представления о данной проблематике, результаты работы, касающиеся уровня воспалительного потенциала подкожной жировой ткани и изменений показателей оси AGEs-RAGE, могут служить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике, как на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и других научно-исследовательских организаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, полнотой и актуальностью клинико-лабораторного, инструментального обследования пациентов, использованием проверенных и эффективных методов исследования, проведением экспериментальных исследований в соответствии с международными стандартами и с применением современного измерительного оборудования, а также использованием современных и оптимальных методов статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании дизайна исследования и участии в проведении всех его этапов.

Соискатель выполнил анализ литературных данных, сформулировал цель и задачи диссертационного исследования, принимал непосредственное участие в наборе пациентов, проведении их обследования, назначении и коррекции терапии, проведении гиперинсулинемических эугликемических клэмп-тестов, динамическом наблюдении, систематизации и изложении результатов в виде публикаций, научных устных докладов, текста диссертации и автореферата, выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка данных, интерпретация результатов и подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В ходе защиты диссертации в рамках дискуссии соискателю были заданы вопросы, на которые Томилова Алина Олеговна ответила, приведя убедительную аргументацию.

Диссертация Томиловой Алины Олеговны на тему «Динамика гормонально-метаболических факторов и воспалительного потенциала жировой ткани на фоне медикаментозного и хирургического методов лечения лиц с ожирением и сахарным диабетом 2 типа» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, 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 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 г № 1382.

Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению влияния терапии семаглутидом или бариатрической операции на гормонально-метаболические факторы и воспалительный потенциал подкожной жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

и ожирением. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 22 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Томиловой Алине Олеговне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 21 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против - нет, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя

диссертационно
академик РАН


Петеркова Валентина Александровна

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук


Мазурина Наталия Валентиновна

«23» мая 2025 г.