

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

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 18.01.2024 г. № 237

**О присуждении Авзалетдиновой Диане Шамилевне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа» по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 21.09.2023 г. (протокол № 231/1) 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.

Соискатель Авзалетдинова Диана Шамилевна, 1977 года рождения, в 2001 году с отличием окончила педиатрический факультет «Башкирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2001 по 2002 год проходила обучение в интернатуре по специальности «Педиатрия», после чего приступила к работе в качестве врача детского эндокринолога в Республиканской детской клинической больнице.

С 2002 г. по 2005 г. проходила обучение в заочной аспирантуре Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской

академии наук, по окончании которой защитила кандидатскую диссертацию на тему «Молекулярно-генетическое исследование сахарного диабета типа 1 в Республике Башкортостан» по специальностям 03.00.04 – биохимия, 03.00.15 – генетика. В 2005 г. решением диссертационного совета Башкирского государственного медицинского университета присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

С 2004 г. по настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сначала в должности ассистента, а с 2012 г. – доцента.

В 2005 г. прошла профессиональную переподготовку по специальности «Терапия». С 2011 г. по 2013 г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Эндокринология» в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:** Моругова Татьяна Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

- **Валеева Фарида Вадутовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Демидова Татьяна Юльевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации;

- **Бардымова Татьяна Прокопьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 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,

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Валеевой Ф.В. были обсуждены следующие вопросы:

1. Чем объясняется включение различных генов в прогностических моделях развития СД2 у мужчин и женщин?

В прогностические модели включались те гены, полиморфные маркеры в которых продемонстрировали ассоциацию с СД2 при индивидуальном анализе в группах мужчин и женщин, проведенном с использованием метода логистической регрессии. Данные маркеры оказались разными у мужчин и женщин. У мужчин это гены хемокинов 2, 20, рецептора хемокинов 5, ионотропного рецептора глутамата 1. У женщин – это гены адипонектина, транскрипционного фактора 7, хемокина 20.

Несмотря на то, что по полиморфному маркеру гена транскрипционного фактора 7 в представленном исследовании не было получено статистических различий в частотах генотипов и аллелей между здоровыми мужчинами и мужчинами с СД2, для мужчин была также протестирована прогностическая модель как с включением этого полиморфного маркера, и в ней была получена большая площадь под кривой.

Данное решение было основано на том, что прогностические модели учитывают не только ген-генные взаимодействия, но и ген-средовые, в данном случае это паттерны пищевого поведения, индекс массы тела, возраст, поэтому мы можем ожидать, что гены, не показавшие ассоциаций при индивидуальном

анализе или даже при анализе полигенных комбинаций, реализуют свой эффект при учете всех этих факторов.

2. Каков примерный механизм гендерных различий патогенеза развития СД?

В литературе имеются данные о гендер-специфических ассоциациях полиморфных маркеров генов с различными многофакторными заболеваниями. В частности, такая зависимость показана для болезни Альцгеймера, глиомы головного мозга, метастатического рака толстой кишки и других.

Гендерно-специфичные генетические факторы предполагают потенциальное существование молекулярных путей, которые способны по-разному инициировать многофакторные заболевания у мужчин и женщин.

Данный феномен связывают с эпигенетическими механизмами, когда происходят изменения на уровне хроматина, без изменения последовательности ДНК.

Эпигенетические механизмы включают регуляцию транскрипции с помощью ковалентных модификаций ДНК, включая метилирование промоторных областей генов и модификацию гистонов, что влияет на конформацию хроматина; микроРНК и длинные некодирующие РНК (днкРНК), оказывающие посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов-мишеней. ДнкРНК также могут связывать микроРНК и принимать участие в белок-белковых взаимодействиях.

Гены, кодирующие эпигенетические модификаторы, такие как днкРНК, микроРНК и деметилазы гистонов, расположены внутри половых хромосом и могут модулировать дифференциальную экспрессию генов на аутосомах в зависимости от пола.

3. Удалось ли проверить на практике прогностические модели развития СД2?

Запланировано проспективное наблюдательное исследование за теми участниками исследования из контрольной группы, который имеют высокий риск СД2 согласно модели, с оценкой развития в будущем СД2.

В рамках дискуссии в отзыве Демидовой Т.Ю. были обсуждены следующие вопросы:

1. Как Вы установили значение cut-off для показателя эмоциогенного пищевого поведения, взаимосвязанное с риском СД2?

Для установления отрезной точки (cut-off) для показателя эмоциогенного пищевого поведения использован ROC-анализ в программе MedCalc.

2. С учётом роли нейромедиатора глутамата в патогенезе СД2, видите ли Вы перспективу разработки фармакологических препаратов для профилактики и/или лечения СД2?

В литературе имеются данные о попытках применения антагонистов глутаматных NMDA-рецепторов в качестве сахароснижающей терапии. Исследования, проведённые на мышах показали снижение постпрандиальной гликемии, улучшение чувствительности к инсулину. Есть данные клинических исследований 2а фазы в которых показано повышение постпрандиальной концентрации инсулина и снижение постпрандиальной гликемии при проведении ОГТТ при применении антагонистов глутаматных NMDA-рецепторов.

В рамках дискуссии в отзыве Бардымовой Т.П. были обсуждены следующие вопросы:

1. Оценивалась ли у пациентов с СД2 роль других модифицируемых факторов (низкая физическая активность, высококалорийное питание) при анализе полигенной оценки риска заболевания?

При планировании настоящего исследования первоначально была идея учитывать роль как можно большего числа внешних факторов для создания прогностических моделей. В частности, для оценки физической активности возможно использование валидированного опросника IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity - короткий международный опросник для определения физической активности). Он содержит семь вопросов, на каждый из которых необходимо выбрать 1 ответ из предложенных 5-8 вариантов либо ответить самостоятельно.

Для оценки фактического питания был выбран разработанный Мартинчиком А.Н. с соавт. опросник, включающий 67 групп продуктов, для каждой из которых необходимо указать частоту их употребления в месяц, выбрав 1 из 8 предложенных вариантов.

Вкупе с опросниками по пищевому поведению на практике оказалось нереальным провести все эти виды анкетирования, в связи с чем было принято решение остановиться лишь на анкетировании для выявления паттернов пищевого поведения, а в качестве интегрального показателя низкой физической активности и высококалорийного питания учитывать наличие ожирения, оцениваемого по ИМТ.

2. Как Вы можете объяснить ассоциацию генотипов АС и СС гена рецептора глутамата GRIN2B (rs1805476) с повышенным индексом массы тела и более высоким уровнем ЛПНП у пациентов с СД2?

Ген GRIN2B кодирует 2B субъединицу глутаматного ионотропного рецептора типа NMDA.

Полиморфный маркер GRIN2B rs1805476 расположен в регионе, являющемся сайтом связывания с транскрипционными факторами, является функционально значимым и влияет на экспрессию гена GRIN2B.

С помощью магнитно-резонансной спектроскопии установлено, что у носителей варианта rs1805476\*С снижена концентрация глутаматергического вещества в головном мозге.

Взаимодействие глутамата с ионотропными рецепторами гипоталамических орексигенных агути-нейронов приводит к их активации и увеличению потребления пищи.

По-видимому, ассоциация генотипов АС и СС гена рецептора глутамата GRIN2B (rs1805476) с повышенным индексом массы тела может быть объяснена глутаминергической гиперстимуляцией орексигенных агути-нейронов с формированием переедания, как следствие – ожирения и дислипидемии.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский

государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии и диабетологии «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бирюковой Еленой Валерьевной, указано, что диссертационная работа Авзалетдиновой Дианы Шамилевны на тему: «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является завершенной научно-квалификационной работой, обладающей неоспоримой научной и практической ценностью. Выводы диссертационного исследования характеризуют генетические маркёры, их комбинации и фенотипические факторы в детерминации риска сахарного диабета 2 типа, что определяет формирование новых подходов к лечению данного заболевания и позволит более эффективно распределять ресурсы здравоохранения.

В рамках дискуссии заданы 2 вопроса соискателю:

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.

Пищевое поведение, как и сахарный диабет 2 типа, является многофакторным состоянием. В его формировании принимают участие, например, такие факторы, как традиции питания в семье, которые сложно учитывать при анализе данных. Поэтому было принято рассматривать полученные результаты по ассоциациям полиморфных маркеров генов с паттернами пищевого поведения как пилотные, требующие дальнейших исследований, в связи с чем они не были оформлены в качестве выводов исследования.

2. Проводили ли Вы анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов с

хроническими осложнениями сахарного диабета 2 типа?

При проведении данного исследования одним из фрагментов работы был также анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов, их рецепторов и рецепторов глутамата с хроническими осложнениями сахарного диабета. Получены интересные данные, свидетельствующие об ассоциации маркеров генов рецепторов глутамата с ретинопатией, полинейропатией. Они опубликованы в журнале, входящем в Web of Science и Scopus, квартиль 2 - Molecular Biology Report в 2020 году. В данную работу они не включены, поскольку представляют собой самостоятельные полноценные исследования.

Соискатель имеет 42 печатные работы по теме диссертации, в том числе 16 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблемам генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа, подходам к первичной профилактике данного заболевания и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

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.

Общий объем научных изданий составляет 19,2 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Анализ ассоциаций полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане / **Д. Ш. Авзалетдинова**, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 119-124. – DOI 10.14341/DM2004138-45.
2. Ассоциация полиморфного маркера *rs1801282* гена *PPARG2* с диабетической нефропатией / **Д. Ш. Авзалетдинова**, Л. Ф. Шарипова, О. В.



- Кочетова [и др.] // Генетика. – 2016. – Т. 52, № 8. – С. 985-990. – DOI 10.7868/S0016675816080038.
3. Связь эмоциогенного поведения с величиной индекса массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Ж. Р. Балхиярова, **Д. Ш. Авзалетдинова**, Т. В. Моругова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 9. – DOI 10.14341/probl20166259.
  4. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *LEPR* (*rs1137100*), *LRP5* (*rs3736228*) и *LPL* (*rs320*) с риском развития сахарного диабета 2-го типа / О. В. Кочетова, **Д. Ш. Авзалетдинова**, Л. Ф. Шарипова [и др.] // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 458-467. – DOI 10.1134/S0016675819040052.
  5. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / **Д. Ш. Авзалетдинова**, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31-38. – DOI 10.14341/probl9426.
  6. Молекулярные маркеры СД2 при ожирении: экспрессионный профиль генов, ключевых молекул генов воспалительного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови / О. В. Кочетова, Л. З. Ахмадишина, **Д. Ш. Авзалетдинова** [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 5 (214). – С. 92-94. – DOI 10.25557/2073-7998.2020.05.92-94.
  7. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина / **Д. Ш. Авзалетдинова**, Т. В. Моругова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 6. – С. 318-323. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323.
  8. Гены нейротрансмиттерной системы и ген трансмембранного белка 18 в развитии пищевого поведения у пациентов с ожирением / О. В. Кочетова, **Д. Ш. Авзалетдинова**, З. А. Шангареева [и др.] // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 5. – С. 579-589. – DOI 10.31857/S0016675821050040.
  9. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации / **Д. Ш. Авзалетдинова**, Т. В. Моругова, Л. Ф. Шарипова, О. В. Кочетова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 262-272. – DOI

10.14341/DM12531.

10. Роль генов иммунного ответа в развитии сахарного диабета 2 типа / О. В. Кочетова, **Д. Ш. Авзалетдинова**, Г. Ф. Корытина [и др.] // Медицина. – 2022. – Т. 10, № 4 (40). – С. 1-9. – DOI 10.29234/2308-9113-2022-10-4-1-9.
11. Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование / **Д. Ш. Авзалетдинова**, О. В. Кочетова, А. З. Булгакова, Т. В. Моругова // Сеченовский вестник. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 15-26. – DOI 10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26.
12. The association between eating behavior and polymorphisms in *GRIN2B*, *GRIK3*, *GRIA1* and *GRIN1* genes in people with type 2 diabetes mellitus / O. V. Kochetova, **D. S. Avzaletdinova**, G. F. Korytina [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 2035-2046. doi: 10.1007/s11033-020-05304-x (**WoS, Scopus Q2**).
13. Chemokine gene polymorphisms association with increased risk of type 2 diabetes mellitus in Tatar ethnic group, Russia / O. V. Kochetova, **D. S. Avzaletdinova**, T. V. Morugova, O. E. Mustafina // Mol. Biol. Rep. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 887-896. doi: 10.1007/s11033-018-4544-6 (**WoS, Scopus Q2**).
14. Integrating Common Risk Factors with Polygenic Scores Improves the Prediction of Type 2 Diabetes / Y. Timasheva, Z. Balkhiyarova, **D. Avzaletdinova** [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 984. <https://doi.org/10.3390/ijms24020984> (**WoS, Scopus Q1**).
15. Polygenic scores together with common risk factors are informative predictors of metabolic health / Y. Timasheva, Z. Balkhiyarova, **D. Avzaletdinova** [et al.] // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. 41 (Suppl. 3). – P. e196. doi: 10.1097/01.hjh.0000940924.38513.b4 (**WoS, Scopus Q1**).
16. Способ прогнозирования развития сахарного диабета 2 типа у населения Башкортостана: пат. № 2688208 С1 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48 / **Авзалетдинова Д. Ш.**, Кочетова О. В., Моругова Т. В. [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский

университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2018112945: заявл. 09.04.2018: опубл. 21.05.2019.

**На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
2. Стронгина Леонида Григорьевича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
3. Руюткиной Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
4. Догадина Сергея Анатольевича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;
5. Бабенко Алины Юрьевны, доктора медицинских наук, заведующей научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонализированной профилактики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Авзалетдиновой Дианы Шамилевны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области клинической эндокринологии, по вопросам

диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Валеевой Фариды Вадутовны являются следующие:

1. Генетические аспекты сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Д. Р. Исламова, М. С. Медведева // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 14-18. – DOI 10.32000/2072-1757-2023-3-14-18.
2. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Е. В. Валеева [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 116-120. – DOI 10.21145/2499-9954-2018-6-116-120.
3. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения / К. Б. Хасанова, М. С. Медведева, Е. В. Валеева [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 266-270. – DOI 10.26442/20751753.2022.4.201672.
4. Анализ ассоциации полиморфизмов генов FTO, PPARG и PPARGC1A с нарушениями углеводного обмена / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Е. А. Созинова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 4. – С. 592-601. – DOI 10.17816/KMJ2022-592.
5. Роль включения однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов - кандидатов углеводного и жирового обмена в прогностические шкалы риска развития сахарного диабета 2 типа / Ф. В. Валеева, К. Б. Хасанова, Е. В. Валеева [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 47-56. – DOI 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56.
6. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 TCF7L2, rs1042714 ADRB2 с изменением жирового компонента тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена / Ф. В. Валеева, М. С. Медведева, Т. А. Киселева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 7-18. – DOI 10.14341/omet12807.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Демидовой Татьяны Юльевны являются следующие:

1. Демидова, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии / Т. Ю.

Демидова, С. Г. Зенина // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 467-474. – DOI 10.14341/DM12486.

2. Демидова, Т. Ю. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа / Т. Ю. Демидова, В. М. Плахотняя // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 10. – С. 46-56. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56.
3. Демидова, Т. Ю. Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности / Т. Ю. Демидова, В. М. Плахотняя, Е. Ю. Грицкевич // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 6. – С. 347-351. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-6-347-351.
4. Демидова, Т. Ю. Коррекция инсулинорезистентности - эффективный путь управления сахарным диабетом 2-го типа и другими компонентами метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 6-15. – DOI 10.24411/2071-5315-2020-12206.
5. Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, М. В. Стельмах, Т. И. Дэпюи // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 2(15). – С. 38-50.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Бардымовой

Татьяны Прокопьевны являются следующие:

1. Бардымова, Т. П. Этнические особенности патогенетических механизмов сахарного диабета 2 типа / Т. П. Бардымова, М. В. Мистяков, М. В. Березина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 129, № 6. – С. 32-37.
2. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4-102. – DOI 10.14341/DM12507.
3. Этнические особенности ремоделирования костной ткани у пациенток с сахарным диабетом 2 типа / Т. П. Бардымова, М. В. Шестакова, Я. П. Сандаков [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 427-432. – DOI 10.14341/DM12795.
4. Сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца / Т. П. Бардымова, К. В. Протасов, С. С. Цыреторова, О. С. Донирова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – Т. 2, № 1(113). – С. 100-106. – DOI 10.12737/article\_5955e6b60d5bf2.66416553.
5. Бардымова, Т. П. Ретроспективный анализ пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда / Т. П. Бардымова, С. С. Цыреторова, О. С. Донирова // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 256-260. – DOI 10.26442/20751753.2022.4.201701.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста в практике эндокринолога: фокус на ингибиторы дипептидилпептидазы-4 / Е. В. Бирюкова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 582-591. – DOI 10.14341/DM10315
2. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4-102. – DOI 10.14341/DM12507
3. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания / Е. В. Бирюкова, И. А. Морозова, Л. А. Капустина // Поликлиника. – 2020. – № 5. – С. 14-19.
4. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины / Е. В. Бирюкова, И. А. Морозова, С. В. Родионова // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 160-168. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.
5. Бирюкова, Е. В. Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин, О. М. Михеева // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 246-255. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-12-246-255.

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

**разработана** научная концепция гендерных различий патогенеза сахарного диабета 2 типа, учитывающая роль полиморфных маркеров генов, ассоциированных с заболеванием у мужчин и женщин;

**предложен** новый подход к прогнозированию риска развития сахарного диабета 2 типа, учитывающий ген-генные и ген-средовые взаимодействия, направленный на формирование группы лиц, угрожаемых по развитию данного заболевания, с целью проведения первичной профилактики;

**доказано**, что риск сахарного диабета 2 типа формируется при взаимодействии 17 полиморфных маркеров генов, продукты экспрессии которых вовлечены в различные звенья патогенеза заболевания, с фенотипическими факторами – возрастом, индексом массы тела, пищевым поведением;

**введены** новые представления о генетических механизмах патогенеза сахарного диабета 2 типа.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказан** вклад полиморфных маркеров генов в патогенез сахарного диабета 2 типа в зависимости от пола: все сочетания генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с заболеванием у мужчин, содержат аллели или генотипы полиморфного маркера *rs6749704* гена *CCL20*, что может являться признаком большей вовлеченности генов хемокинов в патогенез сахарного диабета 2 типа у мужчин; в группе женщин все сочетания содержат аллели или генотипы полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*, что может являться признаком большей вовлеченности гена, продукт экспрессии которого взаимосвязан с функцией инсулинпродуцирующих клеток, в патогенез заболевания у женщин,

применительно к проблематике диссертации **результативно** использованы молекулярно-генетические методы исследования: (полимеразная цепная реакция в реальном времени по технологии Taqman), биоинформатические методы (полигенная оценка риска),

**определены** новые, ранее не установленные в мире и в популяциях России полиморфные маркеры сахарного диабета 2 типа и его клинико-метаболических особенностей по генам хемокинов, хемокиновых рецепторов и рецепторов глутамата, а также характеристики пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**определена** совокупность аллелей и/или генотипов полиморфных маркеров генов высокого риска сахарного диабета 2 типа, для раннего выявления и мониторинга данной патологии;

**изложены** аргументы, доказывающие необходимость включать в скрининг риска сахарного диабета 2 типа не только полиморфные маркеры генов, но и фенотипические (модифицируемые и не модифицируемые) факторы риска сахарного диабета 2 типа на доклинической стадии заболевания.

Диссертационная работа Авзалетдиновой Д.Ш. расширяет современные

представления о фундаментальных генетических основах развития сахарного диабета 2 типа и может представлять собой научную платформу для дальнейших научных исследований в этой области.

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

**разработаны и внедрены** практические рекомендации, направленные на совершенствование диагностических и терапевтических стратегий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и **предложены** наиболее важные направления развития специализированной помощи в этой области, что обуславливает практическую значимость диссертационного исследования;

**разработаны** рекомендации по выявлению лиц высокого риска развития сахарного диабета 2 типа;

**определена** отрезная точка (cut-off value) эмоциогенного пищевого поведения, повышающая риск развития сахарного диабета 2 типа;

**предложены** критерии для выделения групп высокого риска развития сахарного диабета 2 типа, что позволяет персонифицировать алгоритм оценки прогноза развития и ранней диагностики патологии, а также дальнейшего мониторинга этих пациентов с учетом индивидуальных рисков.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений и клинических групп, включенных в работу, применением современных лабораторных и инструментальных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

**Личный вклад соискателя** состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах, включая анализ литературы по теме диссертации; разработку дизайна исследования; формирование выборки пациентов для каждого из блоков исследования, сбор и оценку клинического материала; выполнение диагностических и



клинических процедур.

Соискателем осуществлялись анализ базы данных, включившей суммарно более 2 000 записей амбулаторных карт и результаты генотипирования участников исследования, из которых пятьсот – пациенты с сахарным диабетом 2 типа; статистическая обработка; систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования; изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, выводов и практических рекомендаций.

Соискателем выполнены апробация результатов исследования, подготовка и презентация докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Авзалетдиновой Дианы Шамилевны на тему: «Патогенетические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа» соблюдены критерии, установленные «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной научной проблеме – разработке новых подходов для изучения риска и развития сахарного диабета 2 типа, а именно комплексной оценке роли полиморфных маркеров генов глутаматергической системы и семейства хемокинов, определяющих низкоинтенсивное воспаление жировой ткани, и показателей пищевого поведения в формировании патогенеза сахарного диабета 2 типа и его клинико-метаболических особенностей.

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

На заседании 18 января 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной проблемы, имеющей значение для развития эндокринологии, присудить Авзалетдиновой Диане Шамилевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
академик РАН



Шестакова Марина Владимировна

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

«19» января 2024 г.