

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И  
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ НАУК» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17.11.2023 № 18

О присуждении Семёновой Юлии Федоровне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа variability уровня глюкозы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, принята к защите 29.08.2023 года (протокол заседания №10) диссертационным советом 24.1.239.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ИЦиГ СО РАН), 630090, Новосибирская область, город Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, дом 10 (приказ Минобрнауки России №841/нк от 24.09.2019 г.).

Соискатель **Семёнова Юлия Федоровна**, 1988 года рождения, в 2012 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2012 по 2014 год прошла обучение в ординатуре в Федеральном государственном бюджетном

образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России) по специальности «Эндокринология», в данный период работала старшим лаборантом на кафедре эндокринологии в ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России. С 2014 по 2019 годы работала врачом-эндокринологом в ГБУЗ НСО «Новосибирская районная больница №1».

С 2019 года по настоящее время работает в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск) в должностях младшего научного сотрудника лаборатории эндокринологии, врача-эндокринолога эндокринологического отделения.

Диссертация выполнена в лаборатории эндокринологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

**Научный руководитель** – доктор медицинских наук, профессор РАН **Климонтов Вадим Валерьевич**, 3.1.19. Эндокринология, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией эндокринологии.

**Научный консультант** – доктор технических наук, доцент **Бериков Владимир Борисович**, 05.13.17. Теоретические основы информатики, главный научный сотрудник и исполняющий обязанности заведующего лабораторией анализа данных Федерального государственного бюджетного



учреждения науки «Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук».

**Официальные оппоненты:**

**Маркова Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Самойлова Юлия Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном **Шестаковой Мариной Владимировной** – академиком РАН, профессором, доктором медицинских наук, заместителем директора по научной работе, директором Института Диабета, заведующей кафедрой диабетологии и диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и утверждённым **Мокрышевой Натальей Георгиевной** – директором ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, член-корреспондентом РАН, профессором, доктором медицинских наук, указала, что диссертация Семёновой Ю.Ф. является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача по оптимизации подходов к оценке и прогнозированию колебаний глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа на основе данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы, математического анализа вариабельности гликемии и алгоритмов машинного

обучения, что имеет важное значение для эндокринологии. Результаты работы могут использоваться в практике врачей эндокринологов, в учебном процессе – в образовательных программах последипломной подготовки. По актуальности, новизне и научно-практической значимости результатов работа соответствует п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Соискатель имеет 21 печатную работу, из них 4 статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 12 публикаций в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и/или Web of Science, монография, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, методические рекомендации (21 печатная работа с преимущественным авторским вкладом и объемом научных изданий 12,1 печатных листов).

#### **Наиболее значимые работы:**

1. Семенова, Ю.Ф. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе / Ю.Ф. Семенова, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 104-111. – doi: 10.14341/DM12793. (Web of Science, Scopus, RSCI).
2. Klimontov, V.V. Glucose variability in subjects with normal glucose tolerance: Relations with body composition, insulin secretion and sensitivity / V.V. Klimontov, J.F. Semenova // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2022. – Vol. 16, N. 1. – Article 102387. – doi: 10.1016/j.dsx.2022.102387. (Web of Science, Scopus, Pubmed).
3. Климонтов, В.В. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа / В.В. Климонтов, Ю.Ф. Семенова, А.И. Корбут // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 347-357. – doi: 10.14341/DM12888. (Web of Science, Scopus, RSCI).



4. Berikov, V.B. Machine Learning Models for Nocturnal Hypoglycemia Prediction in Hospitalized Patients with Type 1 Diabetes / V.B. Berikov, O.A. Kutnenko, J.F. Semenova, V.V. Klimontov // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, N. 8. – Article 1262. – doi: 10.3390/jpm12081262. (Web of Science Q2, Scopus, Pubmed, Pubmed Central).
5. Цифровая диабетология. Монография / В.В. Климонтов, В.Б. Бериков, О.В. Сайк, А.И. Корбут, Ю.Ф. Семенова, Д.Е. Кладов / Под ред. проф. РАН В.В. Климонтова. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2022. – 260 с.

**На автореферат поступило пять отзывов от:**

1. **Аметова Александра Сергеевича** – доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;
2. **Петуниной Нины Александровны** – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;
3. **Салухова Владимира Владимировича** – доктора медицинских наук, профессора, начальника Первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главного нештатного эндокринолога Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

4. **Сенько Олега Валентиновича** – доктора физико-математических наук, профессора, ведущего научного сотрудника отдела математических проблем распознавания и методов комбинаторного анализа Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», г. Москва;
5. **Суплотовой Людмилы Александровны** – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью и публикациями оппонентов в сфере исследования, которой соответствует диссертация, широкой известностью ведущей организации своими достижениями в данной отрасли науки, способностью определить научную и практическую ценность диссертации, наличием структурного подразделения, одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности которого соответствует тематике диссертации.

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

установлены референсные значения параметров variability уровня глюкозы для суточных, дневных и ночных данных непрерывного мониторинга глюкозы у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе;

доказано влияние массы тела, массы жировой ткани и ее распределения, секреции инсулина на параметры variability уровня глюкозы у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе;



доказано, что у больных сахарным диабетом 1 типа увеличение параметров variability глюкозы, чувствительных к гипергликемии, ассоциировано с длительностью заболевания, отсутствием остаточной секреции инсулина, избыточной массой тела и ожирением, наличием микрососудистых осложнений и нарушенным распознаванием гипогликемии; параметры, отражающие дисперсию, амплитуду колебаний и скорость изменения уровня глюкозы, выше у пациентов с длительностью сахарного диабета более пяти лет, с неопределяемым уровнем С-пептида, нарушенным распознаванием гипогликемии;

идентифицированы факторы, ассоциированные с высокой variability уровня глюкозы (дисперсией значений, амплитудой колебаний и/или скоростью изменений концентрации) у больных сахарным диабетом 1 типа: отсутствие остаточной секреции инсулина, нормальная или пониженная масса тела, сохранная фильтрационная функция почек, применение супрафизиологических доз инсулина, нецелевые значения гликированного гемоглобина A1c.

доказано, что у больных сахарным диабетом 1 типа в период стационарного лечения постоянная подкожная инфузия инсулина, в сравнении с режимом многократных ежедневных инъекций инсулина, позволяет достичь лучших значений времени в целевом диапазоне и меньшей variability уровня глюкозы без увеличения риска клинически значимой гипогликемии ( $<3$  ммоль/л);

определена прогностическая ценность моделей машинного обучения, основанных на алгоритмах «случайный лес», логистической линейной регрессии с регуляризацией и искусственной нейронной сети, для прогнозирования эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа с использованием методов балансировки (семплинга) и без них; выявлено, что при горизонте прогнозирования 15 и 30 минут наибольшую точность прогноза обеспечивает алгоритм «случайный лес», обученный на данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы.

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

разработана научная концепция, определяющая значение параметров variability уровня глюкозы как индикаторов регуляции гомеостаза глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа;

установлен вклад длительности сахарного диабета 1 типа, наличия остаточной секреции инсулина, массы тела, функции почек, режима инсулинотерапии, дозы базального и болюсного инсулина в формирование суточной динамики уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа;

уточнено значение времени в гликемических диапазонах и математических индексов variability гликемии как факторов, ассоциированных с диабетической ретинопатией, хронической болезнью почек, кардиоваскулярной автономной нейропатией, нарушенным распознаванием гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа;

идентифицированы факторы, ассоциированные с высокой дисперсией значений глюкозы, амплитудой колебаний и скоростью изменения уровня глюкозы в ночные и дневные часы у больных сахарным диабетом 1 типа;

созданы прогностические модели эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа с горизонтом прогнозирования 15 и 30 минут на основе алгоритмов машинного обучения («случайный лес», линейная регрессия с регуляризацией Лассо, искусственная нейронная сеть), оперирующих данными непрерывного мониторинга уровня глюкозы (параметрами variability уровня глюкозы и параметрами временных рядов) и клиническими данными.

**Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:**

создана компьютерная программа для углубленного анализа данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы (*CGMEX*, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872), позволяющая осуществлять расчет время-зависимых и амплитудо-зависимых параметров variability уровня глюкозы для суточных записей, дневных и



ночных часов, а также расчет параметров эпизодов гипогликемии и гипергликемии;

выявлены факторы риска высокой вариабельности уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа;

доказано преимущество постоянной подкожной инфузии инсулина перед режимом многократных ежедневных инъекций инсулина в достижении целевых значений времени в диапазоне и контроле вариабельности уровня глюкозы;

разработан алгоритм пошаговой коррекции гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы;

разработан метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии в режиме реального времени у больных сахарным диабетом 1 типа на основе параметров непрерывного мониторинга уровня глюкозы и алгоритмов машинного обучения;

разработаны методические рекомендации по анализу вариабельности гликемии;

результаты исследования внедрены в работу эндокринологического и консультативного отделений клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», в учебный процесс на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный национальный исследовательский университет».

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

соответствие дизайна поставленной цели и задачам исследования;

наличие достаточного расчетного объема выборок участников исследования (пациентов с сахарным диабетом 1 типа и лиц с нормальной толерантностью к глюкозе), соблюдение критериев включения и исключения в исследование, качественное клиническое обследование пациентов;

применение современных специальных методов исследования (непрерывный мониторинг уровня глюкозы с анализом времени в диапазонах и математическим анализом вариабельности уровня глюкозы, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с анализом композитного состава тела, иммуноферментный анализ), сертифицированного оборудования и реактивов, а также адекватных методов статистического анализа (включая корреляционный анализ, многофакторный пошаговый регрессионный анализ, анализ ROC-кривых);

использование алгоритмов машинного обучения («случайный лес», логистическая линейная регрессия с регуляризацией, искусственные нейронные сети) для решения задач прогнозирования эпизодов ночной гипогликемии у больных сахарным диабетом 1 типа в режиме реального времени;

разработанная научная концепция базируется на сопоставлении результатов исследований автора и результатов передовых отечественных и зарубежных исследований в этой области.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии в разработке концепции и дизайна исследования, формулировке цели и задач работы, формировании базы данных участников исследования, подготовке научных публикаций. Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных, набор и клиническое обследование участников исследования, выполнены специальные инструментальные исследования (установка систем и анализ данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы), статистическая обработка и анализ полученных данных. Автор принимала непосредственное участие в разработке компьютерной программы



для экспертного анализа данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы и разработке модели прогноза ночной гипогликемии в режиме реального времени у больных сахарным диабетом 1 типа на основе алгоритмов машинного обучения.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Семёнова Ю.Ф. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

**Заключение:**

диссертационный совет 24.1.239.02, созданный на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», пришёл к выводу о том, что диссертация Семёновой Юлии Федоровны «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа variability уровня глюкозы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова, при научном консультировании доктора технических наук, доцента В.Б. Берикова, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи оптимизации подходов к оценке и прогнозированию уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа variability уровня глюкозы с применением математических индексов и алгоритмов машинного обучения, что имеет важное значение для эндокринологии. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

На заседании 17.11.2023 диссертационный совет 24.1.239.02 принял решение присудить Семёновой Юлии Федоровне учёную степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 17 человек, «против» – 0 человек, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета



(Рагино Юлия Игоревна)

Учёный секретарь диссертационного совета

(Мустафина Светлана Владимировна)

Дата: 17.11.2023