

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА № 003.011.02
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ
ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета

от 19.02.2021 № 5

О присуждении Овсянниковой Алле Константиновне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук. Диссертация «Клинико-генетические аспекты сахарного диабета типа MODY у лиц молодого возраста: данные динамического наблюдения» по специальности 14.01.02 – Эндокринология (протокол заседания № 5) диссертационным советом № 003.011.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), 630090, Новосибирская область, город Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, дом 10 (приказ Минобрнауки России №841/нк от 24.09.2019).

Соискатель Овсянникова Алла Константиновна 1985 года рождения. Окончила Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело» в 2008 году. Далее с 2008 года по 2010 год проходила основную программу послевузовского профессионального образования в клинической ординатуре Научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения Российской

академии медицинских наук по специальности «внутренние болезни». С октября 2010 года по 2013 год обучалась в очной аспирантуре по направлению подготовки «эндокринология» в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 08.11.2013 успешно защищена диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология на тему: «Сахарный диабет у лиц молодого возраста: клинические и некоторые молекулярно-генетические аспекты» (присвоена степень кандидата медицинских наук, Приказ №239/нк-8 от 14.05.2014). В 2014-2015 годах обучалась в интернатуре по специальности «эндокринология» в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2013 года работает научным сотрудником (в данный момент – старший научный сотрудник) в лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Диссертация выполнялась на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Научные консультанты – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, **Воевода Михаил Иванович**, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», временно исполняющий обязанности директора; **Рымар Оксана Дмитриевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований

терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии, г. Москва.

Бурумкулова Фатима Фархадовна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ведущий научный сотрудник, г. Москва.

Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, г. Томск
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, подписанном Майоровым Александром Юрьевичем, доктором медицинских наук, заведующим отделом прогнозирования и инноваций диабета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждённом Мокрышевой Натальей Георгиевной, директором Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, указала, что диссертация Овсянниковой А.К. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по изучению клинических, лабораторных характеристик и генетических аспектов наиболее распространенных типов MODY (GCK-MODY, HNF1A-MODY) при трёхлетнем наблюдении и определении частоты MODY среди лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями данной формы сахарного диабета. Результаты работы и выводы рекомендуется использовать в условиях практического здравоохранения в работе врачей-эндокринологов амбулаторного звена, эндокринных отделений лечебных учреждений, а также в учебном процессе среди студентов медицинских ВУЗов, ординаторов в разделе «эндокринология».

Выполненное исследование по своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 01.10.2018 № 1168), предъявляемых к диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

По материалам диссертации соискатель имеет 28 научных работ, в том числе 2 монографии, 2 учебно-методических пособия, 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ и 4 статьи в зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и/или SCOPUS, получено 2 патента и зарегистрирована 1 компьютерная программа. Основные положения диссертационного исследования достаточно полно отражены в опубликованных работах.

Наиболее значительные работы:

1. Воевода М.И., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Воропаева Е.Н., Овсянникова А.К., Иванощук Д.Е., Михайлова С.В., Иванова А.А.,

Бенимецкая К.С., Полторацкая Е.С., Воевода С.М. // Молекулярная генетика и клиника MODY-диабета: монография под ред. Воеводы М.И. – Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2017:164 с. ISBN: 978-5-7692-1520-9.

2. Воевода М.И., Шахшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Орлов П.С., Иванова А.А. // MODY: молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета: монография – Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2019: 217 с. ISBN: 978-5-7692-1634-3.

3. Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Астракова К.С., Воевода С.М., Рымар О.Д. Молекулярная генетика MODY// Терапевтический архив. 2016. 88(4): 117-124. DOI: 10.17116/terarkh2016884117-124 (WoS, Scopus, РИНЦ).

4. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Воропаева Е.Н., Иваношук Д.Е., Воевода М.И. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления // Сахарный диабет. 2017. 20(1): 5-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/DM7920> (Scopus, РИНЦ).

5. Мустафина С.В., Овсянникова А.К., Воевода М.И., Денисова Д.В., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. Распространённость компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2 типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска // Терапевтический архив. 2018. 90(10): 55-59. DOI: 10.26442/terarkh201890104-59 (WoS, Scopus, РИНЦ).

6. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Климонтов В.В., Королева Е.А., Воевода М.И. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена *ABCC8* (MODY 12): особенности клинического течения и терапии // Сахарный диабет. 2019. 22(1): 88-94. DOI: 10.14341/DM9600 (Scopus, РИНЦ).

7. Овсянникова А.К., Рябец М.В., Шишлянников Д.А., Рымар О.Д. Определение индексов вариабельности гликемии у лиц молодого возраста с MODY диабетом (GLINVA). Программа для ЭВМ. № 2019660636; зарегистрирована и опубл. 09.08.2019.

8. Ovsyannikova A., Rymar O., Shakhtshneider E., Klimontov V., Koroleva E., Myakina N., Voevoda M. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Therapy.* 2016. 17(3): 591-600. DOI: 10.1007/s13300-016-0192-9 (SCOPUS).

9. Ovsyannikova A., Rymar O., Ivanoshchuk D., Mikhailova S., Shakhtshneider E., Orlov P, Malakhina E., Voevoda M. A case of maturity-onset diabetes of the young in a family with a novel *HNF1A* gene mutation in five generations. *Diabetes therapy.* 2018. 9(1):413-420. DOI:10.1007/s13300-017-0350-8 (SCOPUS).

На автореферат поступило 4 отзыва от:

Догадина Сергея Анатольевича доктора медицинских наук, профессора, заведующего курсом эндокринологии постдипломного образования кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатного эндокринолога Министерства здравоохранения Красноярского края;

Валеевой Фариды Вадутовны доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Квитковой Людмилы Владимировны доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Друк Инны Викторовны доктора медицинских наук, профессора, доцента кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного послдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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:

определены частота сахарного диабета типа MODY у лиц молодого возраста с фенотипическими проявлениями данной нозологии, клинические, лабораторные особенности течения сахарного диабета и генетические аспекты распространенных типов MODY (GCK-MODY, HNF1A-MODY) в Сибирском Федеральном округе, что позволяет расширить имеющиеся представления о моногенных формах диабета;

доказано, что GCK-MODY характеризуется непрогрессирующим течением с преобладанием гипергликемии натощак, которая сохраняется даже при использовании антигипергликемической терапии; при HNF1A-MODY также наблюдается стабильное течение гипергликемии, но у трети пациентов выявляется метаболически неблагоприятный профиль и большинство лиц с мутациями в гене *HNF1A* нуждаются в назначении сахароснижающей терапии;

определенено, что к основным дифференциальным маркёрам, отличающих MODY и сахарный диабет 2 типа, относятся отягощённый наследственный анамнез по гипергликемии и индекс массы тела probандов и их родственников с нарушениями углеводного обмена;

предложена схема проведения дифференциальной диагностики типа сахарного диабета у лиц с началом заболевания до 35 лет, которая может использоваться для определения типа сахарного диабета в данной возрастной категории.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучены частота MODY и генетические аспекты его подтипов в Сибирском Федеральном округе, клинические и лабораторные характеристики начала и течения распространенных типов MODY при динамическом наблюдении, оценена эффективность различных классов антигипергликемических препаратов;

доказано, что в Сибирском Федеральном округе среди лиц с MODY превалирует GCK-MODY (68 %); пациенты с GCK-MODY, соблюдающие рекомендации по рациональному питанию, не нуждаются в назначении антигипергликемической терапии, а при HNF1A-MODY эффективны препараты класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4;

раскрыты клинические и лабораторные особенности начала и течения GCK-MODY и HNF1A-MODY у лиц с началом заболевания до 35 лет в Сибирском Федеральном округе;

изложены аргументы, что лицам молодого возраста с мутациями в гене *HNF1A* при диагностировании заболевания и ежегодно необходимо проводить определение показателей липидного спектра и контроль артериального давления; при выявлении дислипидемии показано назначение липидснижающей терапии для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

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

представлены схема дифференциальной диагностики типа сахарного диабета у лиц с началом заболевания до 35 лет и рекомендации по определению показателей липидного спектра, контроля артериального давления при HNF1A-MODY, стоматологического статуса – при MODY; рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования GCK при выявлении гестационного сахарного диабета у женщин с нормальной массой тела до беременности, отрицательными антителами к β -клеткам поджелудочной железы, тирозинфосфотазе, глутаматдекарбоксилазе, невысоким уровнем гипергликемии натощак, отягощённым по нарушениям углеводного обмена наследственным анамнезом;

определенены научные и практические перспективы применения молекулярно-генетического исследования при проведении дифференциальной диагностики типа сахарного диабета у лиц с началом заболевания до 35 лет;

результаты исследования внедрены в работе врачей клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; в практическую деятельность врачей-эндокринологов Городского бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городской клинической больницы № 19»;

результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс образовательных программ ординатуры, аспирантуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; в учебный процесс на циклах повышения квалификации врачей, лекциях и семинарских занятиях для студентов, ординаторов по внутренним болезням, эндокринологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; в процесс обучения клинических ординаторов и на циклах повышения квалификации врачей по специальностям «эндокринология» и «детская эндокринология» Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По результатам диссертации получены свидетельства о государственной регистрации двух баз данных: «Молекулярно-генетические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с MODY диабетом». Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахшнейдер Е.В., Рагино Ю.В., Воевода М.И. № 2016620109;2016., Экзамы пациентов с моногенными формами сахарного диабета (ЭМСД). Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Орлов П.С., Втюрин К.А., Воевода М.И.; № 2020620959;2020. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Определение индексов вариабельности гликемии у лиц молодого возраста с MODY диабетом (GLINVA)». Овсянникова А.К., Рябец М.В., Шишлянников Д.А., Рымар О.Д RUS № 2019660636 от 01.08.2019.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

использованные современные методы молекулярно-генетического анализа - высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с MODY 1–14, с дальнейшей верификацией патогенных мутаций по Сенгеру, высокочувствительные лабораторные методы, корректная клиническая и инструментальная диагностика обследованных пациентов, а также статистические методы адекватны цели и задачам диссертационного исследования;

разработанная научная концепция базируется на проведённых клиническом, современных молекулярно-генетическом, лабораторном обследованиях пациентов с MODY и данных динамического наблюдения, а так же на результатах многолетних исследований, проводимых в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», посвященных изучению ассоциаций генов различных молекулярных классов с развитием

различных типов сахарного диабета, учитывает передовой опыт отечественных и зарубежных исследований в этой области;

использовано сравнение авторских данных с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике, на основе изучения современных литературных сведений; выявлено, что в Сибирском Федеральном округе России, как и в Российской Федерации, превалирует GCK-MODY; большинство пациентов до проведения молекулярно-генетического исследования наблюдаются с сахарным диабетом 2 типа, либо с нарушенной гликемией натощак;

получены новые данные о частоте MODY и его типов в Сибирском Федеральном округе, о течении распространённых типов MODY, о показателях вариабельности глюкозы при GCK-MODY, о стоматологическом статусе при данной форме сахарного диабета и эффективности различных классов антигипергликемических препаратов;

использованный высокий методический уровень выполненных исследований является свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Личный вклад соискателя состоит в том, что соискатель принимал участие в разработке общего плана исследования, выборе методических подходов и схем, самостоятельно осуществлял анализ и научную интерпретацию полученных результатов;

самостоятельно проводил отбор (скрининг), осмотр и трёхлетнее наблюдение пациентов с MODY, которые составили основную группу, и группу сравнения, создание базы данных и проведение статистической обработки материала; подготовку основных публикаций по выполненной работе.

Заключение:

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по изучению клинических и

лабораторных особенностей начала и течения сахарного диабета типа MODY и его генетических аспектов. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук.

На заседании 19 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Овсянниковой Алле Константиновне учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 20 человек (5 человек присутствовали онлайн, 15 человек – очно), из них 6 докторов медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 20 человек, «против» – 0 человек, «воздержались» – 0 человек.

Председатель диссертационного совета



(Рагино Юлия Игоревна)

Учёный секретарь диссертационного совета

(Мустафина Светлана Владимировна)

Дата: 19.02.2021