ОТЗЫВ

официального оппонента Стронгина Леонида Григорьевича доктора медицинских наук, директора Института терапии, профессора кафедры эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Малиевской Рамзии Илюсовны «Инсулинорезистентность при сахарном диабете 1 типа у взрослых: методы оценки, распространенность, факторы риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность работы

Мнение о фенотипической однородности сахарного диабета 1 типа (СД1 типа) подверглось сомнению более 30 лет назад, что было связано с пониженной чувствительностью к инсулину, то есть инсулинорезистентностью (ИР). Данным состоянием можно объяснить сложность компенсации углеводного обмена, значительную долю поздних осложнений СД1 типа, а также ускорение перехода стадий развития данного заболевания.

Учитывая невозможность применения гиперинсулинемического эугликемического клэмпа в повседневной клинической практике, рядом авторов предложены формулы для определения расчетной чувствительности к инсулину, на основании которых предприняты попытки определения пороговых значений чувствительности к инсулину для диагностики инсулинорезистентности. Широкая вариабельность распространенности данного состояния обусловлена отсутствием единого мнения в отношении критериев диагностики ИР. Учитывая значимость ИР в течении СД1 типа важно не только диагностировать, но прогнозировать ИР для своевременного терапевтического вмешательства.

Таким образом, диссертационная работа Малиевской Р.И., посвященная изучению методов оценки чувствительности к инсулину,

распространенности и факторов риска инсулинорезистентности у пациентов с СД 1 типа, является актуальной.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Цель исследования сформулирована четко, а комплекс из четырех задач полностью ее раскрывает. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Дизайн отличается продуманностью и четкой последовательностью выполнения задач работы. Объем материала больных СД 1 типа (317 взрослых пациентов) представляется достаточным для реализации поставленных задач. Использован сплошной метод формирования выборки, который обеспечивает репрезентативность выборки субпопуляции взрослых больных СД 1 типа Республики Башкортостан. Критерии включения и исключения сформулированы корректно.

Методы исследования охватывают весь необходимый спектр: от стандартизированного клинико-анамнестического обследования до современных биохимических, молекулярно-генетических, инструментальных методов. В том числе проведен анализ ассоциации вариантов нуклеотидных последовательностей целого ряда генов, участвующих в механизмах реализации сахароснижающего эффекта инсулина с установлением варианта. Статистическая обработка данных проведена грамотно, с использованием адекватных математических методов. Для построения прогностических моделей применен последовательный анализ Вальда. Таким образом, все результаты получены с выполнением требований надлежащей клинической практики и их достоверность сомнения не вызывает.

Научная новизна исследования

Диссертационной работе Р.И. Малиевской отличается научной новизной. Результаты, ее содержащие, могут быть сгруппированы следующим образом.

1. Установлено, что среди наиболее известных уравнений для неинвазивного вычисления скорости утилизации глюкозы (eGDR) наиболее тесной ассоциацией с МС и его компонентами у взрослых больных СД 1 типа обладает eGDR, исчисленная по формуле Dabelea и соавт.
2. Определены диагностические пороги инсулинорезистентности для мужчин и женщин, страдающих СД 1 типа, и впервые в отечественной практике установлена распространенность ИР в этой когорте пациентов.
3. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности *rs3730089* гена *PIK3R1* ассоциированный с риском инсулинорезистентности.
4. Установлена роль инсулинорезистентности в формировании микрососудистых осложнений СД1 и заболеваний артерий нижних конечностей.
5. Построены оригинальные математические модели для прогнозирования развития инсулинорезистентности и осложнений СД с учетом наличия инсулинорезистентности.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования расширяют представление об ИР при СД 1 типа, ее распространенности, возможных патогенетических механизмах, в том числе генетических, модификации клинического течения и способах диагностики. Ключевым практическим результатом работы является рекомендация по необходимости диагностики и прогнозирования

инсулинорезистентности у взрослых пациентов с СД1, прогнозирование хронических осложнений с учетом наличия ИР, а также представлены способы решения этих вопросов.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 138 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 27 таблицами. Список литературы состоит из 163 источников (20 отечественных и 143 зарубежных).

Во введении автором корректно сформулированы цель и соответствующие ей задачи исследования, изложены научная новизна, научно-практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Представлены сведения об апробации и внедрении результатов исследования в практику, связи с научными программами.

В главе 1 проведён детальный анализ отечественных и зарубежных литературных источников. Дана их оценка, выявлены противоречивые данные и указано отсутствие единой точки зрения на диагностику и прогнозирование инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Глава 1 достаточно полно отражает существующие на сегодня взгляды на этиологию, патогенез инсулинорезистентности, ее клиническую значимость, способы оценки и факторы риска. Библиография содержит ссылки на преимущественно современные источники. В главе 2 описаны использованные в работе материалы и методы исследования. Представлен дизайн, чётко и подробно обозначены критерии включения и исключения в основную и контрольную группу. Структурированно изложены использованные методы исследования и статистическая обработка данных.

В главе 3 описываются полученные результаты клинико-лабораторных исследований у пациентов с СД 1 типа. Приведена подробная клиническая характеристика участников всех групп исследования, включая половозрастные и антропометрические показатели, данные объективного и

лабораторно-инструментального обследования. Определены пороговые значения чувствительности к инсулину, характеризующие ИР, в зависимости от пола. Предложены многофакторные модели прогнозирования ИР. Определена роль ИР в прогнозировании микро- и макрососудистых осложнений.

В обсуждении автор резюмирует основные результаты своих исследований, раскрывает новые перспективы для продолжения исследований в данном направлении. Обсуждение изложено логично и последовательно, что облегчает восприятие материала и придаёт работе законченность и целостность.

Заключение и выводы отражают результаты работы. При этом вывод 4, вероятно, мог быть сформулирован короче. Практические рекомендации основаны на результатах работы и представляются актуальными.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа по сформулированным цели, задачам и полученным результатам соответствует пунктам 3, 4, 5, 7 и 9 паспорта научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования отражены в 10 печатных работах, в том числе в 5 научных статьях в журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 3 статьях в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; одной иной публикации по результатам проведенного исследования; трех публикациях в виде тезисов. Имеется свидетельство о государственной регистрации программы для

электронно-вычислительной машины. Кроме того, результаты исследования были представлены в виде докладов на 3 международных и российских конференциях.

Автореферат диссертации составлен квалифицированно, адекватно отражает ее содержание, структуру и научные результаты

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет.

В процессе изучения диссертационного исследования к автору возникли следующие вопросы:

1. В какой степени результаты, полученные в Вашей работе на субпопуляции больных сахарным диабетом 1 типа Республики Башкортостан, могут быть отнесены к такой же субпопуляции Российской Федерации?
2. Какую роль в развитии инсулинорезистентности при длительном течении сахарного диабета 1 типа может играть образование антител к инсулину?
3. Что нового привносит показатель расчётной скорости утилизации глюкозы по сравнению с другими способами оценки чувствительности к инсулину, например, с суточной потребностью в инсулине на кг массы тела?

Заключение

Диссертация Малиевской Рамзии Илюсовны представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи разработки методов диагностики и прогнозирования инсулинорезистентности у взрослых больных сахарным диабетом 1 типа, имеющей важное значение для эндокринологии. По своей новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов, работа соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Малиевская Рамзия Илюсовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. — Эндокринология.

Официальный оппонент:
директор Института терапии,
профессор кафедры эндокринологии и
внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(3.1.18. Внутренние болезни), профессор
Согласен на обработку моих
персональных данных

Стронгин Леонид Григорьевич

10.03.2026.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стронгина Л.Г. заверяю:
Секретарь ученого совета ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, кандидат биологических наук, доцент

Сорокина Юлия Андреевна

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 603950, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, Минина и Пожарского пл., 10/1, БОКС-470

Телефон: +7 (831) 422-20-00, E-mail: rector@pimunn.net

Web-сайт: https://pimunn.ru/