

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.071.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14 апреля 2021г., № 06

О присуждении Хрипун Ирине Александровне, гражданке Российской Федерации ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация на тему: «Дисфункция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипогонадизмом и возможности метаболической коррекции» по специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки принята к защите 21 декабря 2020 г., протокол № 9-б диссертационным советом Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, № 2059-2541 от 21.10.2009 г.

Соискатель Хрипун Ирина Алексеевна, 1979 года рождения, в 2001 году окончила Ростовский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело».

Хрипун Ирина Алексеевна в 2004 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинические и метаболические нарушения у женщин с ожирением в различном репродуктивном статусе и пути их коррекции» (решение Диссертационного совета от 15 декабря 2004 года № 34, диплом кандидата наук от 06 мая 2005 года КТ № 150215).

С апреля 2019 года по настоящее время Хрипун Ирина Алексеевна является доцентом кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Воробьев Сергей Владиславович, заведующий кафедрой эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- д.м.н., член–корр. РАН, профессор **Петунина Нина Александровна**, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой эндокринологии.

- д.м.н. **Бирюкова Елена Валерьевна**, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии.

- д.м.н. **Роживанов Роман Викторович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, главный научный сотрудник, профессор кафедры эндокринологии – диабетологии.

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором Демидовой Ириной Юрьевной, заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования и утвержденном доктором биологических наук Ребриковым Денисом Владимировичем, проректором по научной работе, указала, что диссертация Хрипун И.А. является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной проблемы – оценка роли тестостерона в развитии дисфункции эндотелия у мужчин с СД 2 типа и поиск эффективных подходов к коррекции имеющихся место нарушений, что имеет существенное значение для современной эндокринологии и других смежных областей медицины.

Соискатель имеет 64 опубликованные работы, все по теме диссертации, в том числе 28 работ в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 16 работ в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed). Получены 2 патента Российской Федерации на изобретения: «Способ отбора пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции» - от 10.01.2017 г. № 2015140824; «Способ отбора мужчин в группу риска по преддиабету и сахарному диабету 2 типа» - от 23.07.2019 г. № 2017136521. Опубликована 1 монография и 2 учебно-методических пособия.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллахвердиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 542-549. 8/6 с. ИФ – 2,424.

2. Дзантиева Е.О., Гусова З.Р., Хрипун И.А., Воробьев С.В. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование

нарушений углеводного обмена у мужчин с ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 84-94. 11/6 с. ИФ – 0,265.

3. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Новый критерий ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у мужчин // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 642-647. 6/4 с. ИФ – 0,478.

4. Khripun I., Vorobyev S., Belousov I., Kogan M., Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // Aging Male. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 241-249. 9/7 с.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Догадина Сергея Анатольевича, заведующего курсом эндокринологии постдипломного обучения при кафедре госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Стронгина Леонида Григорьевича, заведующего кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

3. Отзыв от доктора медицинских наук, академика РАН, профессора Лорана Олега Борисовича, заведующего кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

4. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Руюткиной Людмилы Александровны, профессора кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

5. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Салухова Владимира Владимировича, начальника 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), нештатного главного эндокринолога ФГБВОУ ВО «Военно - медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

6. Отзыв от доктора медицинских наук, доцента Саприной Татьяны Владимировны, профессора кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере эндокринологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что дефицит тестостерона при сахарном диабете 2 типа у мужчин характеризуется высокой частотой и степенью тяжести сопутствующих заболеваний и осложнений диабета, что связано с развитием тяжелых нарушений углеводного и липидного обменов, дисфункцией жировой ткани;
- **предложены** инструментальные и лабораторные критерии, диагностики ранних стадий эндотелиальной дисфункции;
- **определено**, что гипогонадизм у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, приводит к росту частоты и тяжести эндотелиальной дисфункции;
- **доказано**, что тестостерон – заместительная терапия у мужчин с сахарным

диабетом 2 типа и гипогонадизмом способствует улучшению качества жизни пациентов, углеводного и липидного обменов, уменьшению дисфункции эндотелия и жировой ткани;

- **показано**, что чувствительность андрогеновых рецепторов определяет секреторную и сосудодвигательную функции эндотелия, а также клиническую эффективность тестостерон – заместительной терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **показана** роль дефицита тестостерона в формировании нарушений углеводного и липидного обменов, развитии и прогрессии дисфункции жировой ткани и эндотелия;

- **сформулирована** концепция комплексных подходов к ранней диагностике эндотелиальной дисфункции;

- **установлено**, что оценка чувствительности андрогеновых рецепторов и уровня общего тестостерона позволяют генетически индивидуализировать риски эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа;

- **доказано**, что применение тестостерон - заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа приводит к значительному улучшению показателей углеводного и липидного обменов, функции эндотелия и жировой ткани.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что

- **выявленные** в исследовании закономерности позволяют улучшить раннюю диагностику и повысить эффективность терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;

- **найдена** генетическая детерминанта низкой эффективности заместительной терапии тестостероном у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом - слабая чувствительность андрогеновых рецепторов, характерная для малого числа тринуклеотидных повторов гена *AR*;

- **алгоритм** тактики ведения мужчин с сахарным диабетом 2 типа с учетом индивидуальных генетических факторов и уровней тестостерона крови,

позволяет провести комплексную раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции и персонализировать терапию больных с диабетом;

- **получено** 2 патента на изобретения: № 2607187 от 10.01.2017 «Способ отбора пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции» и № 2695322 от 23.07.2019 «Способ отбора мужчин в группу риска по преддиабету и сахарному диабету 2»;

- **представленные** выводы и результаты диссертационного исследования могут быть применены в клинической практике эндокринологических, терапевтических, урологических подразделений практического здравоохранения. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения эндокринологии клиники ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России, эндокринологическом центре ГБУ РО «ОКБ №2», ГБУ РО «РОКБ», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону», а также используются в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) и кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии - андрологии) ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Научная новизна:

- **показано** синергичное негативное влияние гипогонадизма на метаболические процессы и функцию эндотелия;

- **разработаны** комплексные подходы к ранней диагностике дисфункции эндотелия на основании лабораторных, ультразвуковых и генетических маркеров;

- **найден** новый ультразвуковой признак ранних стадий эндотелиальной дисфункции;

- **доказана** самостоятельная диагностическая значимость и определены точки разделения лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции;

- **показано**, что эндотелиальная дисфункция определяется у мужчин с сахарным диабетом 2 типа при значениях уровня общего тестостерона 15,6 нмоль/л;
- **обоснована** целесообразность определения чувствительности андрогеновых рецепторов;
- **установлена** самостоятельная прогностическая значимость уровня тестостерона и генетически обусловленной чувствительности андрогеновых рецепторов, в развитии эндотелиальной дисфункции;
- **разработана** математическая модель, позволяющая прогнозировать эндотелиальную дисфункцию с учетом генетически индивидуализированных рисков;
- **показана** высокая эффективность тестостерон - заместительной терапии у лиц с гипогонадизмом с позиции улучшения метаболического статуса и уменьшения дисфункции жировой ткани и эндотелия.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах тщательного клинического и лабораторного анализа данных 487 пациентов с использованием современных валидизированных методов диагностики, с последующей обработкой полученных данных с применением адекватных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: в разработке научной идеи работы, проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, при формировании цели и задач исследования, выборе методов и разработке дизайна исследования, наборе пациентов, проведении и оценке эффективности проводимой терапии, расшифровке и интерпретации данных исследований. Соискателем самостоятельно составлена база данных обследованных пациентов, проведен статистический анализ результатов и сформулированы основные положения и выводы работы. По теме диссертации

автором опубликовано 64 печатных работы, в том числе 28 из них в научных рецензируемых изданиях, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 16 – в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science. Получены патенты РФ на изобретения: №2607187 и №2695322; изданы 2 учебно-методических пособия для врачей и 1 монография. Результаты исследования представлены соискателем докладами на 22 научных форумах международного и 8 – всероссийского уровня.

Диссертация охватывает поставленные научные задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено этапностью исследования, концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Хрипун Ирины Алексеевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 28.09.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

На заседании 14 апреля 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Хрипун Ирине Алексеевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.01.02, участвовавших в заседании, из 28

человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 21, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Аметов Александр Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

« 15 » апреля 2021 г.

