

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.002.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.11.2019 №3

О присуждении **Бородиной Светлане Владимировне**, гражданке РФ,
учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка диагностической и прогностической значимости генетических предикторов развития ожирения и эффективности диетотерапии» по специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни» принята к защите 12 сентября 2019 г., протокол №1ж диссертационным советом Д 001.002.01 на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, приказ Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012; №634/нк от 12.11.2014 (внесение изменений в состав); №518/нк от 28.04.2016 (приказ о переименовании).

Соискатель Бородина Светлана Владимировна, 1988 года рождения, в 2012 г. окончила Алтайский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело». В период с 2012 по 2014 гг. обучалась в очной клинической ординатуре на базе ФГБУ «НИИ питания» РАМН по специальности «Терапия». Далее с 2014 по 2017 гг. проходила обучение в аспирантуре по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Диссертация выполнена на базе отделения профилактической и реабилитационной диетологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Научный руководитель:

Зайнудинов Зайнудин Мусаевич, доктор медицинских наук, главный врач клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Официальные оппоненты:

Трошина Екатерина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по координации эндокринологической службы, руководитель отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Фадеев Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Мкртумяном Ашотом Мусаевичем, указала, что диссертация Бородиной С.В. по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости является научно-

квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для практической медицины, а именно для внутренних болезней: разработка персонализированных рационов питания в зависимости от генетических полиморфизмов. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор – Бородина Светлана Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ общим объемом 4,5 печ.л., в том числе 3 печатные работы в ведущих рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, 1 методические рекомендации.

Научные работы по теме диссертации:

1. Черняк О.Н., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Тутельян В.А., Бородина С.В., Гаппарова К.М. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. Сообщение II. Вопросы питания. 2015, 5: 39-45. (0,875 п.л.)

2. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Сорокина Е.Ю., Бородина С.В., Григорьян О.Н. Современные тенденции в нутригеномике ожирения. Вопросы питания. 2016, 6: 6-13. (1,625 п.л.).

3. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. Ожирение и метаболизм. 2016, 13(2):7-13. (0,875 п.л.).

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. **Усенко Дениса Валериевича**, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

2. **Сорвачевой Татьяны Николаевны**, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. **Абдурахманова Джамала Тиновича**, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами, имеющими публикации в области терапии, эндокринологии и диетологии, в частности, проблем лечения ожирения и сопутствующих ему заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача, имеющая важное значение для практической медицины, а именно для лечения больных ожирением: разработаны наиболее эффективные, по сравнению со стандартными диетами, персонализированные рационы питания в зависимости от присущих индивидуальным больным генетических полиморфизмов.

Выявлено, что женщины, носители генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* имеют большую долю жировой массы в составе тела, по

сравнению с носителями генотипов *A/T* и *T/T* (54,6 [42,0; 55,8]%; 49,4 [43,1; 51,9]%; 45,2 [42,0; 50,9]%, ($p=0,038$), соответственно).

Отмечено, что носители аллеля *T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* имеют большее относительное количество жидкости в состав тела по сравнению с носителями других полиморфизмов ($p<0,05$).

Впервые показано, что значимым фактором метаболических нарушений у больных ожирением является снижение эффективности окисления жиров. Наименьшая скорость окисления жиров наблюдается у носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* как у женщин (19,0 [2,0; 24,0]%), ($p<0,05$); 27,0 [22,0; 33,0]% - у гетерозигот *A/T*, и 33,0 [24,0; 50,0]% - у носителей генотипа *T/T*), так и у мужчин (16,0 [2,0; 36,0]% - у носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, 27,0 [12,0; 46,0]% - у носителей генотипа *A/T* и 31,0 [19,0; 38,0]% ($p<0,05$) – у носителей генотипа *T/T*.

При оценке показателей основного обмена отмечалась достоверно меньшая скорость окисления жиров у мужчин с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* (14,0 [0,0; 20,0]%), по сравнению с носителями генотипа *T/T* (31,0 [0,0; 52,0]%), $p=0,041$.

Установлено, что генотип *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин сопряжен со статистически более высокой, по сравнению с носителями генотипа *T/T*, концентрацией глюкозы крови (5,5 [4,8; 6,0] против 4,9 [4,5; 5,2] ммоль/л, $p=0,026$).

Отмечено, что уровень холестерина (5,6 [4,4; 6,8] и 4,7 [3,9; 5,5] моль/л, $p=0,032$) и ЛПНП (3,9 [3,2; 3,9] против 3,6 [2,9; 3,8] ммоль/л, $p=0,035$) также выше у больных с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*.

Доказано, что женщины с генотипом *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* потребляют с рационом больше общих жиров и ПНЖК, по сравнению с носителями генотипа *A/T*. Мужчины с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* потребляют больше холестерина, чем носители генотипа *T/T*. Мужчины с генотипом *C/T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* превышают рекомендованное потребление белка больше, чем носители генотипа *T/T*.

Впервые установлено, что большее влияние на развитие избыточной массы тела и ожирения у лиц с наличием аллеля *A* полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в генотипе оказывает повышенное потребление жира и НЖК. Более существенное влияние на ИМТ имеет повышенное потребление жира и ПНЖК у женщин с генотипом *T/T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR*, по сравнению с пациентами с генотипом *C/C*, в то время как у мужчин повышенное потребление холестерина имеет большее влияние на ИМТ у больных с гетерозиготой rs1801133 гена *MTHFR*, по сравнению с генотипом *C/C*.

Разработаны персонализированные рационы питания с учетом полиморфизмов заявленных генов. Так для женщин, носителей аллеля *A* полиморфизма rs9939609 гена *FTO* был рекомендован вариант диеты с долей белка в рационе 14-16%, жиров 23-26%, углеводов 60-62% от суточной калорийности рациона питания. Для мужчин, носителей генотипа *A/A* полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и генотипа *C/T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* рекомендован вариант диеты с ограничением белка до 10-12%, жиров 24-26%, а углеводов 61-63% от суточной калорийности. Для мужчин, носителей генотипа *T/T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* разработан вариант диеты с содержанием белков 19-21%, жиров 24-26%, углеводов 55-57%.

Доказано, что разработанные персонализированные рационы питания более эффективны в лечении ожирения, чем стандартные варианты диет. Редукция массы тела пациентов с персонализированными рационами питания составила 5,8%-6,7%, против редукции массы тела пациентов со стандартными рационами 4,4%-4,7% ($p < 0,05$).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики:

Анализ результатов генетического тестирования дает возможность персонализировать рационы питания больных с ожирением.

Модифицированная диетотерапия больных ожирением в зависимости от генетических полиморфизмов **позволяет увеличить** эффективность лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что ре-

ультаты, изложенные в диссертации соискателем, получены на проверенном, аттестованном оборудовании. Воспроизводимость результатов исследований продемонстрирована на групповых выборках, достаточных для проведения корректного статистического анализа.

Теория построена на имеющихся в литературе сведениях о генетических предикторах развития ожирения и методах лечения, о развитии ожирения и избыточной массы тела в зависимости от генетических полиморфизмов, на данных, освещающих развитие сопутствующих ожирению заболеваний. Идея базируется на анализе и обобщении 200 источников литературы по теме диссертации.

Использованы данные 269 больных ожирением различной степени выраженности и 100 человек, составивших контрольную группу, у которых $ИМТ < 25$. Работа проводилась в 2 этапа: на первом этапе все больные находились на лечении 14 дней в отделении профилактической и реабилитационной диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». На втором этапе пациентам были рекомендованы персонализированные рационы питания.

Использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 6.1.

Личный вклад соискателя заключается в выборе направления, планировании этапов и дизайна работы, анализе данных литературы. Автор лично проводила исследования: оценку фактического питания, оценку состава тела методом биоимпедансометрии с использованием мультимчастотного анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея), оценку метаболического статуса методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболографа «QuarkRMR» (COSMED, Италия), программное обеспечение «Cosmed RMR». Автором были разработаны персонализированные рационы питания для больных ожирением в зависимости от генетических полиморфизмов. На основании полученных результатов автором проведены анализ и статистическая обработка данных, подготовлены публикации по выполненной работе,

сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным выполнением плана исследований, сформулированными задачами, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация Бородиной Светланы Владимировны «Оценка диагностической и прогностической значимости генетических предикторов развития ожирения и эффективности диетотерапии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25.11.2019 г. Диссертационный совет принял решение присудить Бородиной С.В. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 5 докторов медицинских наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 25, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель Диссертационного совета



Никитюк Дмитрий Борисович

Учёный секретарь Диссертационного совета

Шилина Наталия Михайловна

25.11.2019 г.