

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Рымар Оксаны Дмитриевны

на диссертационную работу Тимкиной Натальи Владимировны
«Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на
параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-
экспериментальное исследование», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Международной федерации диабета, около 540 миллионов человек страдают сахарным диабетом, подавляющее большинство – сахарным диабетом 2 типа. При лечении сахарного диабета основное внимание уделяется профилактике и лечению его осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и нервной системы. Известно, что сахарный диабет 1 и 2 типа является фактором риска низкотравматичных переломов, которые могут приводить к длительной нетрудоспособности, инвалидности и даже летальному исходу. Стоит отметить, что при сахарном диабете 2 типа нарушение качества костной ткани происходит при нормальной минеральной плотности костной ткани и низкой скорости костного обмена, что зачастую затрудняет диагностику остеопороза. Необходимо учитывать и влияние лекарственной терапии на костную ткань. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) могут обладать остеанаболическим действием, однако, данный факт не нашел окончательного подтверждения в клинических исследованиях. В то же время, препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) могут оказывать негативное влияние на костный обмен, в связи с

нарушением кальций-фосфорного баланса и увеличением частоты падений на фоне гипотензии. Таким образом, изучение плеiotропных эффектов сахароснижающих препаратов на параметры костного ремоделирования у лиц с СД2 типа актуально для клинической практики.

Оценка научной новизны, теоретическая и практическая значимость диссертации

В диссертации изложены результаты клинико-экспериментального исследования. Экспериментальная часть исследования посвящена изучению костного ремоделирования при сахарном диабете и при сочетании сахарного диабета и менопаузы, а также изучению влияния современных сахароснижающих препаратов на костную ткань. Впервые показано, что при экспериментальном сахарном диабете 2 типа (без менопаузы) наблюдается снижение уровня фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении интенсивности костного ремоделирования. В модели менопаузы продемонстрирована повышенная скорость костного обмена, что выражалось в увеличении соотношения лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета к остеопротегерину; однако сочетание сахарного диабета 2 типа и менопаузы нивелировало эти изменения. Применение иНГЛТ-2 у самцов крыс линии Wistar сопровождалось активацией костной резорбции, что проявлялось повышением уровня лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета, снижением остеопротегерина и уменьшением плотности костных трабекул в эпифизарной части бедренной кости. У самок крыс линии Wistar с сахарным диабетом 2 типа и менопаузой применение канаглифлозина и лираглутида приводило лишь к снижению уровня остеопротегерина и не вызывало значимых изменений в архитектонике костной ткани.

В клиническом исследовании получены новые данные о том, что у 35% пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальной минеральной плотностью костной ткани выявляются нарушения её качества. Снижение трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа

связано с повышенным уровнем гликированного гемоглобина и не зависит от уровня витамина D. У пациентов с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина отмечается повышенный уровень лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета, тогда как другие лабораторные маркеры костного обмена остаются без изменений. Ключевым выводом является то, что через 12 месяцев терапии иНГЛТ-2 и арГПП-1 показатели костного ремоделирования, параметры кальций-фосфорного обмена и качество костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не претерпевают значимых изменений.

Значимость полученных результатов исследования

Результаты экспериментального исследования расширяют знания о патогенезе минерально-костных нарушений при сахарном диабете 2 типа. В частности, установлено, что при сахарном диабете 2 типа происходит подавление костного ремоделирования. Кроме того, применение иНГЛТ-2, вне зависимости от их селективности, у крыс самцов с сахарным диабетом 2 типа сопровождается активацией костной резорбции. В то же время использование низкоселективного иНГЛТ-2 канаглифлозина и арГПП-1 лираглутида у самок с сочетанием сахарного диабета 2 типа и менопаузы не вызывает значимых биохимических и гистоморфометрических изменений костной ткани.

В клиническом исследовании показано, что использование трабекулярного костного индекса позволяет выявлять нарушения структуры костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 11 раз чаще (отношение шансов 11,0; 95% доверительный интервал 3,57–31,1; $p < 0,001$) по сравнению с оценкой только минеральной плотности костной ткани. Также подтверждено, что снижение качества костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа прямо коррелирует с выраженностью гипергликемии.

Через 12 месяцев терапии иНГЛТ-2 и арГПП-1 показатели костного ремоделирования, параметры кальций-фосфорного обмена, а также

минеральная плотность и качество костной ткани остаются без значимых изменений. Таким образом, полученные данные подтверждают безопасность применения этих препаратов в отношении костного обмена и позволяют рекомендовать их в соответствии с текущими показаниями.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на достаточном количестве обследованных больных, использовании современных методов клинического, инструментального, лабораторного исследования, что позволяет считать полученные результаты обоснованными и достоверными. Выводы и практические рекомендации целиком вытекают из результатов собственных исследований. Обозначены перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении врачами различных специальностей, также могут применяться в образовательных программах подготовки врачей, в том числе, в рамках последипломного образования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность эндокринологического отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, а также в научный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России и в учебный процесс кафедры эндокринологии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле. Исследование изложено на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, а также списка сокращений и списка литературы. В диссертации представлено

12 таблиц и 17 рисунков. Список литературы содержит 23 отечественных источника и 167 источников зарубежной литературы. Низкое соотношение отечественных источников к зарубежным свидетельствует о небольшом количестве российских исследований в данной области.

В обзоре литературы, с использованием современных источников, Тимкина Н.В. раскрывает актуальное представление о нормальной анатомии и физиологии костной ткани, механизмах минерально-костных нарушений, а также о влиянии сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование, описывает результаты экспериментальных исследований, рандомизированных клинических исследований и мета-анализов.

В диссертации детально описан дизайн и методы исследования, которые были использованы в представленной работе (клинические, лабораторные, инструментальные), а также статистические методы. В эксперименте после моделирования сахарного диабета 2 типа крысы стока Wistar получали препараты из групп арГПП-1 и иНГЛТ-2 в течение 8 недель. В конце эксперимента исследовались маркеры костного ремоделирования и кальций-фосфорного обмена, а также выполнено гистологическое исследование костной ткани. В клиническое исследование включены амбулаторные пациенты с сахарным диабетом 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина, не превышающим целевой более, чем на 1,0-2,5%, получающие монотерапию метформином. На фоне интенсификации сахароснижающей терапии проводилось клиническое, лабораторное исследование, а также двухэнергетическая абсорбционная рентгеновская денситометрия через 6 и 12 месяцев лечения.

В третьей главе подробно описаны результаты собственного исследования. Результаты проведенного экспериментального показали, что параметры костного ремоделирования у самцов крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа характеризуются более низким уровнем фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с контрольными животными без сахарного диабета. В то же время, для терапии

как эмпаглифлозином, так и канаглифлозином характерны сопоставимые значения остеопротегерина и соотношения лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета к остеопротегерину, что свидетельствует в пользу активации костной резорбции на фоне терапии иНГЛТ-2, независимо от селективности препарата. При сочетании сахарного диабета 2 типа и менопаузы отмечается более высокий уровень склеростина и более низкий уровень лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета по сравнению с животными с менопаузой без сахарного диабета, что говорит об активации костной резорбции при наличии менопаузы и о нивелировании данного эффекта при наличии сахарного диабета 2 типа. С другой стороны, при сравнении эффекта изучаемых препаратов на костное ремоделирование выяснено, что значимых отличий между канаглифлозином и лираглутидом нет.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными литературы. В заключении представлено резюме диссертационной работы, выводы, практические рекомендации.

Апробация работы

Материалы работы широко апробированы в форме постерных и устных докладов на международных, межрегиональных с международным участием, городских научно-практических конференциях. Результаты диссертационного исследования представлены в шести статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; получен один патент.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие во всех этапах исследования. Тимкина Н.В. разработала дизайн исследования, подготовила форму информированного согласия, осуществляла подбор пациентов и формировала базу данных. В экспериментальной части

моделировала сахарный диабет, проводила измерение массы тела и уровня гликемии у животных, а также осуществляла их лечение, вводя исследуемые препараты перорально и подкожно на протяжении всего эксперимента. Кроме того, автор выполняла забор крови и подготовила гистологический материал при выводе животных из эксперимента. Тимкина Н.В. провела статистический анализ полученных данных, систематизировала результаты, сформулировала основные положения и выводы исследования. Опубликовано шесть статей в рецензируемых научных, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы, 3 из них индексируются в базах данных Web of Science и/или Scopus.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При знакомстве с исследованием возник ряд вопросов:

1. В свое исследование Вы не включали пациентом с остеопорозом. Однако, сочетание сахарного диабета и остеопороза в период менопаузы встречается довольно часто. Можно ли ожидать, что назначение современных сахароснижающих препаратов (ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1) также не будут оказывать влияние на параметры костного ремоделирования.

2. Можно ли прогнозировать, что через 5-10 лет наблюдения на фоне терапии препаратами ингибиторов НГЛТ-2 изменений минеральной плотности и качества костной ткани не будет?

3. На основе полученных Вами результатов, необходимо ли включать оценку трабекулярного костного индекса у всех больных сахарным диабетом?

Заключение

Диссертационное исследование Тимкиной Натальи Владимировны «Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-экспериментальное исследование», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Т.Л. Кароновой, является законченной

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению действия современных сахароснижающих препаратов, арГПП-1 и иНГЛТ-2, на костную ткань в экспериментальном и клиническом исследовании. По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции от 16 октября 2024 г.), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник

Научно-исследовательский институт

терапии и профилактической медицины –

филиал Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии

и генетики Сибирского отделения

Российской академии наук»



«15» августа 2025 г.

Рымар О. Д.

Контактная информация:

Адрес: 630089, г. Новосибирск,

Ул. Б. Богаткова, 175/1

Тел./факс (383)3730981, 264-25-16

E-mail: niitpmoffice@yandex.ru, web-сайт: <http://iimed.ru>



ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ
ВЕДУЩИЙ СПЕЦИАЛИСТ
КАДРАМ

М.Н. ЕРЕМИНА