

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

д.м.н., доцент

Мирзаев К.Б.

«02» апреля 2025 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Тимкиной Натальи Владимировны «Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинко-экспериментальное исследование» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

#### Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время рост заболеваемости сахарным диабетом имеет характер пандемии, при этом более 90% пациентов с сахарным диабетом – это больные сахарным диабетом 2 типа. При этом, распространенность другого хронического заболевания, остеопороза, также растет вместе с прогрессивным увеличением продолжительности жизни населения. Количество людей, страдающих остеопорозом, достигает 500 миллионов с преобладанием женщин. Таким образом, проблема сочетания сахарного диабета и остеопороза важна для клинической практики, что и явилось предпосылкой к проведению диссертационной работы Н.В. Тимкиной.

Сахарный диабет является независимым фактором риска низкотравматичных переломов, при этом особенностью костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа является нормальная или повышенная минеральная плотность костной ткани со снижением ее качества. Кроме того, необходимо учитывать и влияние лекарственной терапии на костную ткань. Так, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) в некоторых экспериментальных исследованиях продемонстрировали остеанаболический эффект, но в клинической практике эти препараты не доказали способность снижать риск низкотравматичных переломов. Вместе с тем, препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), особенно низкоселективные, могут оказывать негативное влияние на костный обмен, в связи с нарушением кальций-фосфорного баланса и увеличением частоты падений на фоне гипотензии: в исследовании CANVAS низкоселективный представитель иНГЛТ-2 канаглифлозин продемонстрировал повышение риска переломов. Однако, эти данные не были подтверждены в дальнейших исследованиях. Таким образом, вопрос изучения влияния сахароснижающих препаратов на костную ткань представляет собой актуальную задачу.

Представленная диссертационная работа Н.В. Тимкиной является значимым для современной клинической медицины клинико-экспериментальным исследованием, посвященным изучению влияния сахарного диабета на костную ткань, а также вклада сахароснижающей терапии в костное ремоделирование.

### **Научная и практическая значимость работы**

Диссертационное исследование Тимкиной Н.В. посвящено изучению костного ремоделирования при сахарном диабете и изучению влияния современных сахароснижающих препаратов на лабораторные и инструментальные маркеры костного обмена.

Результаты экспериментального исследования позволили расширить знания о патогенезе костно-минеральных нарушений при сахарном диабете 2

типа. В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что при сахарном диабете 2 типа происходит подавление костного ремоделирования. Выяснено, что применение высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 у самцов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с активацией костной резорбции, тогда как использование низкоселективного иНГЛТ-2 канаглифлозина и арГПП-1 лираглутида у самок с сочетанием сахарного диабета 2 типа и менопаузы не приводит к значимым лабораторным и гистоморфометрическим изменениям в костной ткани.

В клиническом исследовании продемонстрировано, что нарушение качества костной ткани по трабекулярному костному индексу встречается у 35% больных сахарным диабетом 2 типа с нормальной минеральной плотностью костной ткани. Выяснено, что снижение значения трабекулярного костного индекса у ассоциировано с повышением уровня гликированного гемоглобина. Дополнительно, нецелевой уровень гликированного гемоглобина был связан с более низким уровнем кальция и с более высоким уровнем маркера костной резорбции. Ключевым выводом клинической части исследования было то, что за 12 месяцев терапии препараты групп иНГЛТ-2 и арГПП-1 не повлияли на показатели костного ремоделирования, параметры кальций-фосфорного обмена, минеральную плотность и качество костной ткани. Таким образом, можно сделать вывод о безопасном профиле изученных сахароснижающих препаратов в отношении костной ткани и возможности их применения в клинической практике без учета риска переломов.

### **Новизна исследования, полученных результатов и выводов**

В экспериментальной части исследования впервые проведено прямое сравнение низкоселективных и высокоселективных иНГЛТ-2 и арГПП-1 относительно их влияния на маркеры костного обмена и гистоархитектонику костной ткани. Кроме того, в экспериментальном исследовании были раскрыты особенности костного ремоделирования при сахарном диабете в сочетании с дефицитом эстрогенов: подтверждено снижение скорости костного обмена.

В клиническом исследовании проведено прямое сравнение влияния иНГЛТ-2 разной степени селективности и различных арГПП-1 на костное ремоделирование у больных сахарным диабетом 2 типа, а именно, на такие маркеры костного ремоделирования, как RANKL, остеопротегерин, фактор роста фибробластов-23, а также на плотность и качество костной ткани. Продемонстрировано, что иНГЛТ-2 и арГПП-1 нейтральны в отношении костной ткани. Дополнительно, получены данные о том, что у больных сахарным диабетом 2 типа снижение качества костной ткани ассоциировано с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина.

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена использованием актуальных клинических, лабораторных, инструментальных методов, применения современных методов статистического анализа. Промежуточные и окончательные результаты исследования были представлены в виде устных докладов и постеров на различных конференциях и конгрессах: European Congress of Endocrinology (2021), World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (2021, 2022), Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2022), Трансляционная медицина: возможное и реальное (2022, 2023), III Конференция по лечению и диагностике СД «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (2023), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023), шестая ежегодная Школа ЮНЕСКО «Трансляционная медицина в контексте глобальных социальных трансформаций», секция «Эндокринология» (2024), Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (2024), IX Российский конгресс по остеопорозу,

остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (2024).

Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики (ICH Good clinical practice).

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы.**

Диссертация имеет классическую структуру и включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений, список литературы. Такая структура позволяет логично и последовательно изложить содержание работы. 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, библиографический список представлен 190 источниками, включая 23 отечественных работы и 167 зарубежных.

Во введении представлена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы раскрыто актуальное представление о нормальной физиологии костной ткани, а также о механизмах костно-минеральных нарушений при сахарном диабете. С использованием современных источников литературы описано влияние сахароснижающих препаратов разных классов на костную ткань и риск переломов: инсулина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2, арГПП-1. Представлены ссылки на экспериментальные

исследования, рандомизированные клинические исследования и мета-анализы.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика экспериментального и клинического этапов работы с указанием дизайна исследования, описанием групп животных и обследуемой популяции, методов лабораторного, инструментального, клинического исследований, а также методов статистической обработки данных. Дизайн исследования достаточно продуман, количество пациентов является достаточным, характеристика пациентов позволяет считать выборку репрезентативной.

Для решения поставленных автором задач первый этап проведен с использованием 44 крыс линии Wistar (20 самок и 24 самца). В экспериментальных группах животных был моделирован сахарный диабет 2 типа с использованием стрептозотоцина и никотинамида. У части самок моделировалась менопауза. Стоит отметить, что запатентованная автором модель сахарного диабета при менопаузе является полезным изобретением для дальнейших экспериментальных исследований в данной области. После моделирования сахарного диабета и менопаузы животным проводилось лечение современными сахароснижающими препаратами 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 включено 190 амбулаторных больных 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 экспериментального и клинического исследования. Результаты проведенного экспериментального

продemonстрировали, что параметры костного ремоделирования у самцов крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа характеризуются более низким уровнем следующих маркеров костного обмена: фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с контрольными животными без сахарного диабета. При этом, для терапии как высокоселективным иНГЛТ-2 эмпаглифлозином, так и низкоселективным иНГЛТ-2 канаглифлозином характерно снижение уровня остеопротегерина и снижение соотношения RANKL к остеопротегерину, что говорит об активации костной резорбции на фоне терапии иНГЛТ-2. В то же время, при сочетании сахарного диабета 2 типа и менопаузы отмечается более высокий уровень склеростина и более низкий уровень RANKL по сравнению с животными с менопаузой без сахарного диабета, что говорит об активации костной резорбции при наличии менопаузы и о нивелировании данного эффекта при гипергликемии. Однако, значимых различий во влиянии на костное ремоделирование при сравнении остеотропных эффектов низкоселективного иНГЛТ-2 канаглифлозина и арГПП-1 лираглутида не выявлено.

Данные клинической части исследования показали, что маркеры костного ремоделирования и риск переломов, оцененный по шкале FRAX, у больных сахарным диабетом 2 типа значимо не изменены. Однако, у 35 % больных сахарным диабетом 2 типа и нормальной минеральной плотностью костной ткани выявляется нарушение микроархитектоники костной ткани, которое ассоциировано с неудовлетворительным контролем гликемии. Автор продемонстрировала, что терапия как препаратами группы арГПП-1, так и иНГЛТ-2 за 12 месяцев терапии не приводит к значительным изменениям маркеров костного обмена, плотности и качества костной ткани, что говорит о нейтральном характере влияния данных препаратов на костную ткань.

В главе «Обсуждение» представлен обзор полученных результатов и проведено их сравнение с данными литературы, также приведены рассуждения автора относительно причин, повлиявших на результаты исследования.

В заключении представлено резюме диссертационной работы, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Стоит отметить, что сформулированные выводы и научные положения соответствуют целям и задачам исследования. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования. Результаты диссертационного исследования представлены в 6 статьях, опубликованных в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; получен один патент.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Представленные результаты диссертационной работы могут быть использованы в практическом здравоохранении, в большей степени – в поликлиническом звене в практике врачей смежных с эндокринологией специальностей: терапевтов, ревматологов, семейных врачей. Полученные результаты 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.

### **Заключение**

Диссертационная работа Тимкиной Натальи Владимировны на тему «Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-экспериментальное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19.

Эндокринология, выполненная под руководством Кароновой Татьяны Леонидовны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и содержит решение актуальной задачи в области эндокринологии по изучению влияния сахароснижающих препаратов на костную ткань. По своей актуальности, новизне, практической значимости, методической составляющей работа Тимкиной Натальи Владимировны соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям. Автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук.

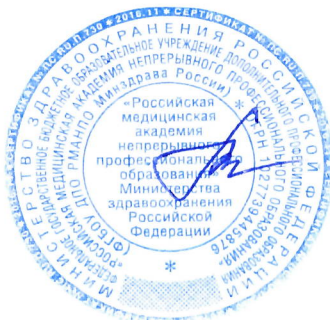
Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №3 от 31 марта 2025 года).

Заведующий кафедрой эндокринологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор

А.С. Аметов

Подпись д.м.н., профессора Аметова А.С. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарёва

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

« 02 » апреля 2025 г.



Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаев К. Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д. м. н., профессор



Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: rmaro@rmaro.ru