

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Нижегородская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.о. проректора по научной работе
ФГБОУ ВО “НижГМА” Минздрава России
д.м.н. Клеменова И.А.
29.01.2018г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертационной работы Байрашевой Валентины Кузьминичны “Влияние метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почек при сахарном диабете 2 типа. Клинико-экспериментальное исследование”, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Диабетическая нефропатия является распространённым осложнением сахарного диабета 2 типа, фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности с необходимостью получения дорогостоящих методов лечения. Многие исследователи изучают возможности фармакологического влияния на темпы прогрессирования диабетической нефропатии в эксперименте и в клинике. Проведение экспериментальных разработок требует адекватного воссоздания у животных основных патофизиологических компонентов и факторов риска осложнения, что не всегда удаётся. По этой причине некоторые описанные модели стрептозотоцинового сахарного диабета требуют доработки. Помимо жесткого контроля гликемии и системного артериального давления, существенное значение для нефропротекции может иметь правильный выбор антидиабетических препаратов. Некоторые из широко используемых сахароснижающих препаратов, помимо их основного действия, могут благоприятно влиять на факторы риска диабетической нефропатии (ожирение,

дислипидемию, системную гипертензию, гиперфилтрацию, альбуминурию, оксидативный стресс, воспаление). Дополнительное использование их плейотропных эффектов в клинической практике могло бы способствовать снижению риска диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Представленное клинико-экспериментальное исследование посвящено поиску вероятных нефропротективных свойств метформина и вилдаглиптина с использованием новых потенциальных маркеров ранней диагностики диабетической нефропатии. Современные скрининговые тесты позволяют выявить диабетическую нефропатию только в 1-й клинической стадии, пропуская при этом начальные структурные и функциональные изменения, которые формируются задолго до повышения альбуминурии. В литературе на сегодняшний день обсуждается роль экскреции ряда структурных компонентов нефрона - липокалина, L-FABP и коллагена IV типа - в качестве маркеров выявления доклинических стадий хронической болезни почек диабетического генеза. С учётом всех вышеизложенных сведений данное диссертационное исследование представляется своевременным и актуальным.

Связь темы с основным планом научных работ

Диссертационное исследование Байрашевой Валентины Кузьминичны выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова и финансировалось в рамках тем государственного задания (платформа “Эндокринология”).

Степень обоснованности научных положений, выполненных рекомендаций

Высокая степень обоснованности и достоверности результатов исследования, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Байрашевой В.К. подтверждается правильными методическими подходами при организации исследования, четким дизайном экспериментального и клинического исследований, достаточным объёмом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами исследования, статистической достоверностью полученных данных, использованием критериев доказательной медицины. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов. Основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации подкреплены большим количеством измерений с использованием современных общепризнанных лабораторных методик,

методов медицинской морфометрии ткани почки и корректной математической обработкой результатов с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного, линейного и множественного регрессионного анализа. Экспериментальное исследование проводилось на 45 крысах стока Wistar. автор подтверждает Формирование у крыс диабетической нефропатии подтверждено, используя принятые в международной практике лабораторно-морфологические критерии. Клиническое исследование, разделенное на 2 этапа, в общей сложности включало 26 здоровых добровольцев и 81 больного сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином. 66 пациентов в дальнейшем участвовали в проспективном рандомизированном открытом контролируемом исследовании по оценке почечных эффектов добавления метформина, вилдаглиптина или продолжения прежней схемы лечения.

На основании проведённой проверки первичных материалов научно-исследовательской работы от 20.09.2016 г. комиссия по проверке первичной документации научных исследований НМИЦ им. В.А.Алмазова подтверждает достоверность материалов, включенных в диссертацию. Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В проведенном клинико-экспериментальном исследовании влияния метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почек при сахарном диабете 2 типа обоснована новизна нескольких научных положений. Так, для выполнения экспериментального раздела работы была разработана новая экспериментальная негенетическая модель диабетической нефропатии у половозрелых самцов крыс стока Wistar, в которой воспроизведены основные метаболические и почечные нарушения, наблюдаемые при сахарном диабете 2 типа. Применение описанной модели позволило выявить протективное влияние метформина в отношении канальцевой функции почек в виде значимого снижения экскреции с мочой NGAL и KIM-1 у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа. В проспективном рандомизированном исследовании впервые установлено, что добавление больным сахарным диабетом 2 типа вилдаглиптина в дозе 50 мг/сутки к предшествующей терапии инсулином за 6 месяцев снижает экскрецию маркера повреждения клубочка коллагена IV типа, в то время как назначение метформина (1500 мг/сутки) способствует значимому снижению экскреции маркеров повреждения канальцев (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, и липокалин, ассоциированный с нейтрофильной

желатиназой). При сравнении почечных параметров у больных сахарным диабетом 2 типа и участников без диабета показано, что мочевой NGAL является ранним маркером выявления почечной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, повышающимся уже значениях расчетной скорости клубочковой фильтрации по креатинину >90 мл/мин/1,73 м².

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты выполненного исследования представляют несомненную значимость как для науки, так и для практической деятельности в клинической эндокринологии и нефрологии. Использование валидированной экспериментальной модели диабетической нефропатии может повысить долю фундаментальных исследований в области изучения новых механизмов развития сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии, что, безусловно, в перспективе будет способствовать укреплению научного потенциала страны на международном уровне и развитию прикладной науки. Проведённое клиническое исследование создаёт предпосылки для проведения более крупных клинических исследований и более широкого внедрения в клиническую практику, наряду с альбуминурией, оценки экскреции мочевых маркеров канальцевого повреждения (NGAL, L-FABP), экскреции коллагена IV типа и расчётной СКФ по цистатину С для обоснования персонализированного выбора сахароснижающей терапии в зависимости от характера почечной дисфункции. Работа имеет также и теоретическое значение, связанное с дополнением научного знания о патофизиологических механизмах раннего повреждения канальцев почки при сахарном диабете 2 типа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы свидетельствуют о высокой научной значимости их использования на занятиях по клинической патофизиологии и эндокринологии. С практической точки зрения разработанная экспериментальная модель может быть полезна специалистам в области фундаментальной эндокринологии и нефрологии. Теоретические и практические результаты проведенного научного исследования также целесообразно использовать в учебном процессе на кафедре эндокринологии, при повышении квалификации по специальности. Потенциальными заинтересованными потребителями разработанной модели диабетической нефропатии могут являться НИИ экспериментальной медицины, нефрологии

и диабетологии, занимающиеся как фундаментальными проблемами патогенеза сахарного диабета и диабетической нефропатии, так и прикладными исследованиями в области фармакологической органопротекции. В практических результатах проекта могут быть заинтересованы предприятия, занимающиеся производством лекарственных препаратов (химико-фармацевтическая промышленность).

В настоящий момент результаты диссертационной работы В.К. Байрашевой используются в учебно-педагогической деятельности на кафедре патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и Института медицинского образования НМИЦ им. В.А.Алмазова, в частности, в образовательном цикле “Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией. Взгляд специалиста”.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация Байрашевой построена по традиционному типу, изложена грамотным научным языком, богата проиллюстрирована. Состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 43 наименования отечественных авторов и 172 - зарубежных. Библиографическое описание источников литературы оформлено в соответствии с ГОСТом. Диссертация напечатана на 147 страницах машинописного текста.

Актуальность темы исследования закономерно вытекает из проблемных аспектов, достаточно чётко сформулированных уже во введении диссертации. Цель исследования носит конкретный характер и направлена на решение проблемы более раннего выявления диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с целью последующего индивидуального выбора сахароснижающей терапии с позиции положительного влияния на почки.

5 задач, поставленных в диссертационной работе, четко определяют границы и сферу научного поиска и имеют логическую связь с нерешенными проблемами в современной фундаментальной и практической эндокринологии, а именно:

- необходимость совершенствования экспериментальных моделей диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа для валидации исследований в области фармакологической нефропротекции;
- поиск более чувствительных маркеров диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа на субклинических стадиях;

- изучение влияния на морфо-функциональное состояние почки препаратов терапии сахарного диабета 2 типа, имеющих плейотропные патофизиологические механизмы воздействия на факторы риска диабетической нефропатии.

Обзор литературы последних лет по теме диссертации даёт целостное представление о патофизиологических предпосылках поиска у метформина и вилдаглиптина нефропротективных свойств. Приводятся результаты основных экспериментальных и клинических исследований по данному направлению, подробно анализируются различные подходы к моделированию диабетической нефропатии в эксперименте, показаны противоречия и нерешенные вопросы. Диссертант логично обосновывает свой интерес к исследованию в работе маркеров повреждения различных отделов нефрона (коллаген IV типа, NGAL, L-FABP) и необходимость проведения исследований для выявления их диагностической значимости при диабетической нефропатии. Глава № 2 содержит характеристику методов исследования, примененных в процессе реализации исследовательской программы. Скрупулёзно описаны критерии включения и исключения клинического исследования, тщательно описана методология индукции сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии у крыс, подробно изложены методы лабораторной диагностики. Материалы собственных исследований, изложенные в главах № 3 и № 4, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками (15 таблиц и 20 рисунков). В заключениях после глав с результатами экспериментального и клинического исследований дано обобщение результатов работы, которые в кратком виде сформулированы в выводах. В заключительной главе № 5 автором подведен итог проведенной работы, результаты эксперимента и клинического исследования обобщены и критически проанализированы с учетом проведенного обзора литературы. При этом автор демонстрирует глубокое знание проблемы, хорошую методическую подготовку. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, что свидетельствует о завершенности работы. Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Содержание автореферата

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Стиль изложения материала автореферата отличается научным подходом, полноценно и качественно передает основное содержание диссертации.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 8 полнотекстовых статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (включая 1 статью – в Journal of diabetes research). Кроме того, 17 тезисов устных и постерных докладов на российских и международных конференциях, включая крупные профильные конгрессы Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейского общества эндокринологов (ECE) и Европейского общества кардиологов (ESC). Публикации и автореферат полностью отражают основное содержание диссертационной работы, которая соответствует специальности 14.01.02 - Эндокринология.

Настоящая работа принципиальных замечаний не содержит

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на объединённом заседании кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика и кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО “Нижегородская государственная медицинская академия” Минздрава России (протокол № 9 от 29.01. 2018 г.).

Заключение

Диссертационная работа Байрашевой Валентины Кузьминичны на тему: “Влияние метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почек при сахарном диабете 2 типа. Клинико-экспериментальное исследование” (научный руководитель д.м.н., проф. Е. Н. Гринева, научный консультант д.м.н., чл.-корр. РАН М. М. Галагудза), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи в эндокринологии, а именно: изучение диагностической значимости маркеров повреждения почек при сахарном диабете 2 типа и возможностей их использования для поиска нефропротективных свойств метформина и вилдаглиптина в клиническом исследовании и в эксперименте на валидной модели диабетической нефропатии. По объему клинического материала и выполненным экспериментальным исследованиям, методическому уровню, научной новизне, теоретическому и практическому значению диссертационная работа Байрашевой Валентины Кузьминичны на тему: “Влияние метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почек при сахарном диабете 2 типа. Клинико-экспериментальное исследование” полностью соответствует требованиям п. 9 “Положения о присуждении учёных степеней”, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от

24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335),
предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа соответствует шифру
14.01.02 – Эндокринология. Автор – Байрашева Валентина Кузьминична –
заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии им. В.Г. Вогралика НижГМА,
доктор медицинских наук, профессор
603093, Нижегородская обл.,
г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
тел. раб.: 8(831)438-93-27
e-mail: borovkov-nn@mail.ru

Николай Николаевич Боровков

29.01.2018г.

Заведующий кафедрой эндокринологии
и внутренних болезней НижГМА,
доктор медицинских наук, профессор
603005, Нижегородская обл.
г. Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34
тел. раб.: 8(831)431-52-39, 8(831)256-28-80
e-mail: malstrong@mail.ru

Леонид Григорьевич Стронгин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования “Нижегородская государственная медицинская
академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации 603005, Нижний Новгород, Нижегородская обл.,
площадь Минина и Пожарского 10/1
Телефон +7-831-439-09-43
Адрес электронной почты rector@nizhgma.ru Веб-сайт www.nizhgma.ru

Подписи Н.Н. Боровкова и Л.Г. Стронгина заверяю

Ученый секретарь НижГМА доктор биологических
наук, профессор кафедры нормальной
физиологии им. Ю.Н. Беленкова



Наталья Николаевна Андреева