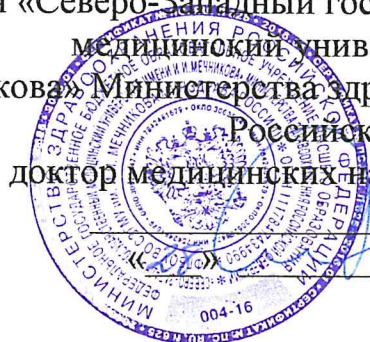


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и
инновационной деятельности
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор

А.В. Силин

03 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Симаненковой Анны Владимировны на тему: «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы исследования

Научное исследование А.В. Симаненковой направлено на изучение характера поражения центральной нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа, патогенеза его развития, а также, что представляется особенно важным, возможности его медикаментозной коррекции.

Хорошо известна высокая частота развития инсульта, прежде всего, по ишемическому типу, у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Даже в отсутствие верифицированных мозговых катастроф, у данной когорты больных значительно чаще, чем в общей популяции, развивается хроническое нарушение мозгового кровообращения, практически не имеющее каких-либо значимых клинических проявлений, кроме прогрессивно развивающегося снижения когнитивной функции. Диагностика данных вариантов хронического поражения центральной нервной системы (ЦНС), вызванных сахарным диабетом, представляет большую трудность. Одной из задач представленного исследования стала оценка характера повреждения ЦНС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без сердечно-сосудистых катастроф в

анамнезе, с применением валидизированных шкал изучения когнитивной дисфункции, а также с измерением концентрации маркеров повреждения нейронов и нейроглии в системном кровотоке. Выявление наиболее чувствительных шкал когнитивной оценки, а также маркеров нейроглиального повреждения, уровень которых в крови отражает степень нарушений со стороны ЦНС представляется чрезвычайно актуальным, так как позволит осуществлять динамическое наблюдение за состоянием ЦНС в реальной клинической практике.

Столь широкая распространенность как острого, так и хронического повреждения ЦНС при сахарном диабете обуславливает необходимость изучения потенциальных нейропротективных свойств сахароснижающих препаратов. Современная стратегия терапии сахарного диабета ставит во главу угла не только способность лекарственного средства осуществлять эффективный контроль гликемии, но и отсутствие у него негативного влияния на сердечно-сосудистые риски или, что является наиболее предпочтительным, способность снижать последние. Диссертационное исследование А.В. Симаненковой, посвященное изучению потенциального нейропротективного эффекта инкретиномиметика лираглутида, приобретает особую актуальность в свете завершившегося исследования LEADER, показавшего способность лираглутида снижать частоту общей смертности, преимущественно за счет уменьшения частоты смерти по сердечно-сосудистым причинам.

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

В работе доказана роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе поражения ЦНС при сахарном диабете. Эти данные были подтверждены наличием взаимосвязи между повышением концентрации маркеров нейронального повреждения и дисфункции эндотелия. Показана роль нейронспецифической енолазы, повышенной при сахарном диабете, но не связанной с какими-либо параметрами углеводного обмена, как маркера повреждения нейронов.

Кроме того, впервые продемонстрирована роль маркера повреждения астроглии белка S100 в качестве индикатора поражения ЦНС, который также повышен в условиях сахарного диабета вне зависимости от гликемии, длительности анамнеза диабета и других характеристик. В проведенном исследовании показано значение нейронспецифической енолазы и белка S100 как маркеров деструкции нервной ткани при сахарном диабете, даже в отсутствие манифестных ишемических инсультов.

В условиях эксперимента на модели транзиторной фокальной ишемии головного мозга, имитирующей инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (наиболее частая локализация ишемического инсульта у человека) у крыс-самцов стока Вистар впервые установлено наличие у агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) нейропротективного эффекта, не связанного с влиянием препарата на гликемический профиль. Ранее потенциальный нейропротективный эффект лираглутида у животных без сахарного диабета исследовался только при введении препарата после ишемии. В работе показано, что длительное применение данного препарата у здорового животного до воспроизведения ишемического инсульта уменьшает выраженность неврологических проявлений и объем некроза головного мозга, не влияя при этом на уровень гликемии. Отсутствие взаимосвязи нейропротективного эффекта и гипогликемического действия лираглутида в условиях экспериментального сахарного диабета было доказано путем сравнения действия лираглутида с действием метформина, на фоне удовлетворительного контроля гликемии при обоих вариантах терапии.

Сведения о нейропротективном, а также эндотелиопротективном эффекте лираглутида были получены и в результате клинического этапа исследования. Было показано, что препарат уменьшает выраженность нейроглиального повреждения и улучшает функцию эндотелия, нормализуя уровень эндотелина-1 и ингибитора тканевого активатора плазминогена независимо от своего воздействия на гликемический профиль. Подобные данные в мировой литературе не представлены. Примечательно, что автор не выявил влияния лираглутида на гемостатическую функцию эндотелия.

Значимость полученных автором результатов для соответствующей отрасли науки и практики

Результаты проведенного исследования расширяют представления о патогенезе сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Определена роль дисфункции эндотелия как одного из звеньев патогенеза поражения ЦНС при сахарном диабете.

В диссертационной работе получены новые данные о фармакодинамике лираглутида, заключающиеся в наличии у данного препарата нейропротективного и эндотелиопротективного эффектов. Требуются дальнейшие исследования для определения, являются ли указанные свойства класс-эффектом или препарат-эффектом.

Выявленный у лираглутида нейропротективный эффект может применяться в широкой клинической практике. Полученные в работе сведения

могут послужить оптимизации алгоритмов терапии сахарного диабета 2 типа. Доказательство наличия у препарата защитного эффекта в отношении головного мозга и эндотелия сосудов делает его наиболее предпочтительным вариантом терапии для ряда больных в сочетании со стандартным лечением метформином.

В диссертации путем пошагового дискриминантного анализа разработана математическая модель прогнозирования возможности или невозможности достижения удовлетворительного контроля гликемии, который был определен как уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%, на фоне терапии метформином, у пациента с сахарным диабетом 2 типа без значимых проявлений сердечно-сосудистой патологии. Данная модель включает клиничко-anamнестические характеристики пациентов, такие как пол, наличие отягощенной наследственности по сахарному диабету, а также лабораторные признаки, отражающие вазомоторную (уровень эндотелина-1) и гемостатическую (уровень тканевого активатора плазминогена) функции эндотелия. Данная модель может быть использована в практическом здравоохранении при принятии решения о необходимости раннего назначения комбинированной терапии и может быть рекомендована к применению не только врачами-эндокринологами, но и терапевтами, врачами общей практики.

Практическая значимость работы обусловлена определением наиболее информативных шкал когнитивной оценки, позволяющих не только зафиксировать наличие когнитивных расстройств, но и отследить динамику развития когнитивной функции при различной степени контроля гликемии, а также, что представляется важным, на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии. К таким шкалам относятся «Монреальская шкала когнитивной оценки» и «Краткая шкала оценки психического статуса». Они просты в использовании, что делает возможным их внедрение в практическое здравоохранение.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

Диссертационная работа написана в традиционной форме. Исследование изложено на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами

и 18 рисунками. Список литературы содержит 190 источников, из них 25 отечественных и 165 зарубежных.

«Введение» четко отражает актуальность изучаемой проблемы и приоритетность развития данного направления. Определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, анализируя имеющиеся сведения о плейотропных эффектах различных инкретиномиметиков, приводя экспериментальные и клинические данные о кардиопротективных свойствах данной группы препаратов и представляя имеющиеся немногочисленные сведения об их защитном эффекте в отношении головного мозга при широком спектре патологий, включающем, наряду с ишемическим повреждением, нейродегенеративные заболевания. Кроме того, автор представляет имеющиеся в мировой литературе данные о характере поражения ЦНС при сахарном диабете 2 типа.

Исследование спланировано методически корректно, в соответствии с поставленными задачами. Несомненным преимуществом диссертационной работы является наличие, наряду с клинической частью, экспериментальной части, что позволило доказать, что нейропротективный эффект лираглутида не связан с влиянием препарата на гликемический профиль. Получение подобных сведений в клинике зачастую представляет определенную трудность. Экспериментальное исследование включало 2 этапа. Первоначально производилась оценка потенциального нейропротективного эффекта лираглутида у животных без сахарного диабета. На втором этапе изучался нейропротективный эффект лираглутида у животных с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа. В качестве группы сравнения использовались крысы, получавшие метформин с целью достижения одинакового удовлетворительного контроля гликемии в обеих группах. Животные, не получавшие терапии, представляли собой контрольную группу.

Клиническое исследование представляло собой открытое проспективное сравнительное исследование, в которое были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом, без значимой сопутствующей патологии, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы. Клинические, лабораторные, инструментальные исследования выполнены на современном методическом уровне, в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Все полученные данные подвергнуты тщательной статистической обработке с применением современных методов и программ.

В главе, посвященной обсуждению собственных результатов, автором представлены и обсуждены основные научные положения, выявленные в ходе проведения работы. Проведено их сопоставление с данными отечественной и мировой литературы.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством обследованных пациентов, а также проведением как клинического, так и экспериментального этапов работы, подтверждена применением современных методов исследования. Выводы целиком и полностью вытекают из результатов собственных исследований и представляются обоснованными. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, достоверными. Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Основные идеи, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и соответствуют основному содержанию диссертации.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертационных исследований, и 1 статья в зарубежном журнале. Среди опубликованных печатных работ, 3 статьи изданы в журналах, входящих в Scopus.

Результаты диссертационного исследования доложены в виде устных и стендовых докладов на ключевых российских и зарубежных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Полученные новые теоретические данные могут быть внедрены в программу обучения студентов медицинских ВУЗов по дисциплинам «терапия», «эндокринология», а также «фармакология» и «клиническая фармакология». Кроме того, данные сведения могут быть использованы в обучении врачей-ординаторов по специальностям «терапия», «общая врачебная практика» и «эндокринология». Практические результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу врачей-эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики. Основные материалы диссертационной работы были внедрены в работу эндокринологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы

Елизаветы», гастроэнтерологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Заключение

Диссертационная работа Симаненковой Анны Владимировны «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи для эндокринологии и патологической физиологии – изучение структурных повреждений центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа для уточнения особенностей патогенеза нарушений когнитивной функции и разработки мер защиты центральной нервной системы в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на выявление функциональных и структурных нарушений в ЦНС и на их медикаментозную коррекцию при помощи инкретиномиметика лираглутида. По своей актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню проведенных исследований, научной и практической значимости диссертация А.В. Симаненковой «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г, № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Симаненкова Анна Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова и кафедры патологической

