

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Халимова Юрия Шавкатовича на диссертацию
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 диссертационного исследования

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилось более чем в 2 раза, и к 2017 г. достигло 425 млн. человек. По данным Международной диабетической федерации прогнозируется дальнейший прогрессивный рост числа больных до 642 млн. к 2040 году.

Течение сахарного диабета характеризуется развитием осложнений, приводящих к ранней инвалидизации пациентов, снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. В структуре причин смерти больных с СД 2 типа первые места занимают хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (29,8%), нарушения мозгового кровообращения (12,2%), инфаркт миокарда (5,1%) и другие острые сердечно-сосудистые события (2,4%). Широкую распространенность при СД 2 типа имеют также хронические нарушения мозгового кровообращения, своевременная диагностика которых остается сложной задачей, особенно при отсутствии манифестных инсультов, в связи с отсутствием информативных маркеров. В связи с этим современная концепция управления СД 2 типа предполагает выбор многофакторного подхода к терапии этого заболевания и профилактике диабетических осложнений. Несмотря на то, что метформин в настоящее время рекомендован в качестве приоритетной стартовой терапии СД 2 типа, во многих случаях его высокие дозы не позволяют достичь целевых значений показателей углеводного обмена, что требует у многих больных интенсификации терапии. В качестве препаратов второго ряда у пациентов СД 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска в современных алгоритмах рекомендуются препараты но-

вых классов с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Одним из таких препаратов является агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) лираглутид, который показал способность существенно снижать сердечно-сосудистые и почечные риски, сердечно-сосудистую и общую летальность, а также оказывать влияние на широкий спектр метаболических и регуляторных показателей в норме и при патологии. Вместе с тем, протективная роль лираглутида в отношении развития поражений нервной системы, характерных для больных СД 2 типа, изучена недостаточно.

В этой связи, у пациентов с СД 2 типа с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и нервной систем большую клиническую значимость имеет поиск информативных маркеров поражения нервной системы, а также обоснование и разработка наиболее эффективных и безопасных схем сахароснижающей терапии, в том числе с использованием агонистов рецептора ГПП-1. Учитывая вышеизложенное, необходимо признать, что работа, выполненная Симаненковой А.В., является своевременной и актуальной.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных современных видов статистического анализа данных, полученных в исследовании с адекватно разработанным дизайном.

В работе Симаненковой А.В. четко сформулированы цель и задачи исследования. Для достижения цели, поставленной при планировании диссертационного исследования, автором был проанализирован достаточный материал для клинического (52 пациента) и экспериментального (90 лабораторных животных) этапов исследования. Обследование пациентов СД 2 типа проводилось в соответствии с существующими в настоящее время стандартами, включая комплексную оценку антропометрических, биохимических, гормональных и инструментальных методов диагностики. На экспериментальном этапе помимо оценки неврологического дефицита проводилось ко-

личественное определение объема некроза тканей мозга по результатам морфологического исследования.

Примененные автором методы статистического анализа полученных результатов являются адекватными объему полученного материала. Достоверность полученных в ходе работы результатов не вызывает сомнения. Все сформулированные задачи исследования были решены в ходе работы. Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования и логично вытекают из результатов работы.

Результаты работы не противоречат ранее полученным результатам зарубежных и российских авторов по данной проблеме, но существенно при этом углубляют и расширяют их.

Таким образом, научные положения и выводы работы основаны на достаточном фактическом материале, полученном с помощью современных методов исследования и обработанном с использованием адекватного математического аппарата, что не позволяет сомневаться в обоснованности полученных данных.

Достоверность и научная новизна полученных результатов исследования, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации являются достоверными, поскольку выполненная работа соответствует всем основным принципам научных исследований. Научная гипотеза основывается на большом количестве данных литературы как зарубежных, так и отечественных авторов. Работа позиционируется как клинико-экспериментальное исследование, что соответствует поставленным целям и задачам. Методы исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Обоснованы и корректно использованы в работе: формирование групп пациентов и экспериментальных животных, время и сроки наблюдения, исследуемые параметры с анализом количественных показателей.

Клиническая эффективность применения лираглутида оценена в исследовании 52 пациентов с СД 2 типа в течение 9-ти месяцев наблюдения. Назначение лираглутида в составе комплексной терапии пациентов было в полной мере обоснованно. Полученные данные проанализированы с помощью

современных статистических методик сбора материала и обработки исходной информации, в том числе корреляционного и дискриминантного методов.

Исследование эффективности лираглутида в эксперименте проведено в обоснованных группах лабораторных животных как с моделированным СД, так и без диабета. Следует подчеркнуть, что у экспериментальных животных помимо оценки неврологического дефицита проводилось количественное определение объема некроза тканей мозга по результатам морфологического исследования, что, безусловно, повысило достоверность полученных результатов.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Впервые определена роль белка S100 как маркера глиального повреждения при СД, повышение которого наряду с уровнем нейронспецифической енолазы, имеет место при данной патологии, не связано с показателями гликемического контроля и коррелирует с повышением показателей эндотелиального повреждения.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования достижения контроля гликемии на монотерапии метформином, включающая как клинические признаки, так и показатели эндотелиального повреждения.

По данным экспериментального исследования впервые представлены данные, свидетельствующие о наличии нейропротективного эффекта лираглутида при профилактическом назначении на модели транзиторной ишемии головного мозга у крыс без СД, а также при наличии СД в сравнении с эффектом метформина в сопоставимых по уровню гликемии группах.

В клинической части исследования автором по результатам длительного наблюдения впервые показан нейро- и эндотелиальный протективный эффекты лираглутида, которые не зависели от влияния данного препарата на углеводный обмен. Таким образом, проведенный объем исследования в полной мере достаточен для обоснования выводов и формулировки практических рекомендаций, которые опираются на результаты проведенных автором исследований, новизна которых не вызывает сомнений. Практические рекомендации в целом обоснованы.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Диссертационное исследование имеет несомненную научную и практическую значимость. Наряду с известными признаками поражения нейронов (активность нейронспецифической енолазы) выявлены маркеры поражения нейроглии (уровень белка S100) у пациентов с СД 2 типа при отсутствии манифестных клинических форм патологии центральной нервной системы, а также взаимосвязи вышеуказанных маркеров с показателями эндотелиальной дисфункции, что позволяет определить группы риска развития неврологических нарушений и расширяет представления о вкладе вазомоторной и гемостатической функций эндотелия в формирование патологии нервной системы у данной категории пациентов.

Полученные данные о нейро- и эндотелиопротективном эффектах лираглутида, которые не зависели от гипогликемизирующего действия, подтверждают наличие у него дополнительных негликемических эффектов, что дополняет накопленные сведения о клинических эффектах этого препарата, а возможно, и всего класса агонистов рецептора ГПП-1, что служит обоснованием необходимости проведения дальнейших научных исследований.

Практическую ценность имеет разработанная модель прогнозирования возможности удовлетворительного контроля гликемии на монотерапии метформином, которая в комплексе с современными подходами может применяться с целью оптимизации тактики сахароснижающей терапии.

Полученные по результатам клинического и экспериментального исследования данные о нейро- и эндотелиопротективном эффекте лираглутида в перспективе могут служить основанием для расширения показаний к назначению данного препарата в комбинированной терапии пациентов с СД 2 типа.

Выявленные в работе маркеры повреждения нервной системы и эндотелиальной дисфункции могут быть использованы как ранние признаки поражения ЦНС и эндотелия и дополнительные критерии динамики сосудистых осложнений на фоне комплексного лечения СД 2 типа.

В ходе клинического исследования когнитивных функций и эндотелиальной дисфункции автором выделены наиболее эффективные методики оценки выявляемых изменений, что может быть использовано для оптимизации диагностики диабетических осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Полученные автором данные могут использоваться в практической деятельности врачей-эндокринологов поликлинического звена и стационаров, а также в учебном процессе при подготовке врачей терапевтического профиля.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы с результатами собственных исследований (клиническую и экспериментальную), обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 190 источников (25 отечественных и 165 зарубежных).

Во введении отражена актуальность выполненного исследования и степень разработанности проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, степень достоверности результатов исследования, апробация и реализация работы, личный вклад автора, публикации и данные по объему и структуре диссертации.

Обзор литературы изложен на 24 страницах машинописного текста и отражает современные представления об основных физиологических и фармакологических эффектах инкретинов и инкретиномиметиков в целом, и исследуемого препарата лираглутида, в частности. Содержит актуальные сведения о лабораторных маркерах нейроглиального повреждения при СД и связи данных показателей с нарушениями углеводного обмена. В обзоре обозначены спорные вопросы и нерешенные проблемы оценки состояния ЦНС при СД 2 типа и перспективы профилактики и коррекции выявляемых нарушений, определяющие необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе изложен дизайн клинической части исследования, представлены использованные критерии включения и исключения пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. Полноценно описан дизайн экспериментального раздела работы, в том числе и обоснование исследуемых групп экспериментальных животных. Представлены использованные методы статистической обработки данных.

В последующих главах автором научным языком изложены результаты собственных исследований и их обсуждение. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертанта логичны. Третья глава посвящена результатам клинических исследований. В ней проведен анализ динамики показателей массы тела, гликированного гемоглобина, липидного обмена, инсулинсекреторной функции поджелудочной железы, уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и нейроглиального повреждения в исследуемых группах пациентов. Создана математическая дискриминантная модель прогнозирования эффективности монотерапии метформином. Проведен комплексный анализ методов оценки когнитивного статуса. Изучены и проанализированы эффекты, наблюдаемые при включении лираглутида в комплексную терапию пациентов с СД 2 типа. Четвертая глава посвящена изучению нейропротективного действия лираглутида в условиях ишемического-реперфузионного повреждения, вызванного транзиторной ишемией головного мозга у интактных экспериментальных животных, а также на модели СД в сравнении с назначением метформина.

В главе, посвященной обсуждению результатов, подробно подводятся итоги работы и интерпретируются полученные данные, которые сопоставляются с результатами исследования других авторов, обосновываются выводы и практические рекомендации, определяются перспективы последующих исследований в данной области.

Выводы и практические рекомендации конкретны и соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Автореферат отражает основное содержание работы. Иллюстративный материал достаточен для полноценного восприятия данных.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования отражены в 26 печатных работах, в том числе 5 статей размещены в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертаций, что в полной мере отражает основное содержание работы.

При изучении работы к автору диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Посредством каких основных механизмов реализуется нейро- и эндотелиопротективное действие лираглутида?
2. Чем объясняется тот факт, что высокие уровни тканевого активатора пламиногена и эндотелина-1, а не длительность диабета оказались маркерами низкой эффективности монотерапии метформином?
3. Какие причины того, что после первых 3-х месяцев продолжения терапии метформином у пациентов 1 группы масса тела в среднем возросла на 11,5 кг, а во 2-й группе - на 8 кг, а через 9 мес терапии у 5 (группа 2б) из 23 пациентов, получавших комбинацию метформина и лираглутида, произошло дальнейшее значительное увеличение массы тела в среднем с 98,5 до 114,5 кг?

Указанные вопросы принципиально не влияют на общую положительную оценку диссертации и носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа 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)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология; 14.03.03 - патологическая физиология, является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – разработка новых подходов к ранней диагностике и терапии патологических изменений нервной системы при сахарном

диабете 2 типа с использованием агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1, что имеет важное значение для развития клинической эндокринологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов и полученных выводов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842, с изменениями от 21 апреля 2016г. № 335, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология; 14.03.03 - патологическая физиология.

Начальник кафедры (клиники) военно-полевой терапии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
- заместитель главного терапевта Министерства обороны РФ,
главный внештатный эндокринолог Комитета по здравоохранению
Администрации Санкт-Петербурга
доктор медицинских наук профессор

Ю.Ш. Халимов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева д.6.
Тел: 8 (812)5426201. e-mail: yushkha@gmail.com

«28» марта 2019г.

Подпись доктора медицинских наук профессора Ю.Ш. Халимова заверяю

