

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой патологии, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кандидата медицинских наук, доцента Л.П. Чурилова

на диссертационную работу Симаненковой Анны Владимировны «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)», представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа врача А.В. Симаненковой посвящена изучению поражений мозга при сахарном диабете 2-го типа, а также поиску возможностей их лекарственного предупреждения и лечения. Хотя в нейронах преобладают глюкозные переносчики, независимые от инсулина, но роль этого гормона в гуморальной регуляции не исчерпывается влиянием на судьбу глюкозы: это регулятор всех видов обмена, обладающий к тому же морфогенетическими эффектами и рецепторами в ЦНС. Нарушения мозгового кровообращения, в том числе микроциркуляции – типичное осложнение у больных сахарным диабетом 2-го типа, закономерно сочетающимся с артериальной гипертензией, что диктует необходимость поиска потенциальных нейропротекторов, вписывающихся в комплексную терапию данного типа диабета. Обнаружение такого нейропротективного потенциала у инкретиномиметиков, в частности – лираглутида – препарата, широко и эффективно применяющегося по своему основному показанию в терапии сахарного диабета с целью стимуляции инсулиновой секреции и подавления аппетита и продукции глюкагона, может расширить показания к его назначению, а также послужить первичной и вторичной профилактике мозговых катастроф при сахарном диабете. С тех пор, как в 2012 г. С.

Holscher указал на наличие нейропротекторного эффекта у противодиабетических средств, действующих через систему глюкагоноподобного полипептида I, данное направление исследований набрало популярность, опубликованы более 200 работ на эту тему, идут результативные исследования различных механизмов церебропротекторного действия инкретиномиметиков, включая активацию ими митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (Shi et al., 2019), их церебральные антиапоптогенные (Zhu et al., 2016) и антиоксидантные (Deng et al., 2018) эффекты, стимуляцию в мозге ангиогенеза (Chen et al., 2018), в том числе – через сосудистый фактор роста эндотелия (Sato et al., 2013) и т.п. В последнее время в инкретиномиметиках видят потенциальное превентивно-терапевтическое средство не только для диабетической энцефалопатии, но и для нейродегенеративных болезней (Wiciński M. et al., 2019), и даже некоторых форм эпилепсии (Wen et al., 2019), признавая тем самым, что их церебропротективное действие не сводится к собственно антидиабетическому. Диссертантка нашла в этом потоке актуальных исследований свою тематическую «нишу» и изучила в эксперименте и клинике когнитивные нарушения и повреждение нейронов и глии во взаимосвязи с дисфункцией эндотелия – при сахарном диабете 2-го типа и стрептозотоциновом сахарном диабете, а также влияние на эти процессы и их показатели клинической и экспериментальной терапии (в том числе – превентивной) с помощью лираглутида. При этом экспериментальные данные о церебропротекторном влиянии этого лекарства при ишемии мозга были получены как на страдающих сахарным диабетом, так и на недиабетических подопытных животных. Данное исследование находится в ряду современных и актуальных работ на стыке патофизиологии, фармакологии и эндокринологии.

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

Научные положения, выдвигаемые автором в диссертационной работе, обоснованы в достаточной мере. Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования, получены на основании изучения достаточного по объему клинического и экспериментального материала, базируются на адекватном дизайне и современных методах исследования, соответствуют поставленным задачам и цели работы. В клиническое исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимся абдоминальным ожирением, нарушением обмена липопротеидов, артериальной гипертензией (то есть признаками метаболического синдрома), без каких-либо перенесенных острых сердечно-сосудистых эпизодов в анамнезе. Были сформированы две группы больных – разграниченные на основании того, удалось ли достичь удовлетворительного контроля гликемии в течение 3 месяцев в ходе титрации дозы метформина – группа больных, продолживших терапию метформином и группа пациентов, переведенных на комбинированную терапию метформином и лираглутидом на последующие полгода. Исходно и каждые 3 месяца производилась оценка ключевых клинических параметров, а также оценивалось состояние ЦНС и функция эндотелия. Длительность наблюдения, принцип, в соответствии с которым больные были разделены на группы, использование современных методов клинического обследования, лабораторных исследований и последующей статистической обработки данных – предпосылки корректности и состоятельности полученных научных данных. Важно отметить трансляционный характер работы, двустороннее взаимодействие между клиникой и медико-биологической наукой в ходе её планирования и выполнения. Полученные в ходе клинического обследования данные нашли свое подтверждение в экспериментальном исследовании, а последнее дало основу для новых клинических рекомендаций. Это позволяет утверждать, что диссертантка продемонстрировала высокие профессиональные качества

врача и ученого, гармонию клинического и научного мышления. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что работа не представляла собой простое следование шаблонам доказательной медицины, а была научным поиском, обогатившим врачебную практику.

Научная новизна исследования, полученных выводов и их практическая значимость

В ходе проведенного исследования А.В. Симаненкова показала, что в условиях сахарного диабета 2 типа, даже при отсутствии клинически манифестных ишемических инсультов, происходит хроническое повреждение ЦНС, включая как нейроны, так и нейроглию. Характер данного повреждения долгое время обсуждался в эндокринологии и клинической патофизиологии. Имела приверженцев гипотеза о том, что при сахарном диабете развиваются «немые» микроинсульты, когда объем повреждения нервной ткани не так велик, чтобы привести к развитию клинически явной очаговой неврологической симптоматики, однако патофизиологический механизм развития подобных поражений принципиально схож с таковыми при манифестном инсульте. Полученные А.В. Симаненковой данные о повышении маркеров нейроглиального повреждения нейронспецифической енолазы и белка S100 у больных сахарным диабетом с хроническим нарушением мозгового кровообращения – подтвердили указанную выше гипотезу. Примечательно, что ранее указанные маркеры рассматривались лишь в качестве индикаторов тяжести поражения при нейродегенеративных заболеваниях, при травмах мозга или при ишемических инсультах. Сведения об их роли и об изменениях их концентраций при сахарном диабете были противоречивы, порой трудносовместимы. В работе А.В. Симаненковой данные маркеры однозначно выступили в контексте коррелятов выраженности поражения головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. Помимо её публикаций, оппонент может указать лишь одну (и совсем недавнюю) работу турецких авторов, где показано, что белок S100 (но не нейронспецифическая енолаза)

связан с повреждением мозга при кетоацидозе – но у больных сахарным диабетом 1-го типа (Çatlı G. et al., 2018). Эта патофизиологическая находка диссертантки, таким образом, приоритетна и имеет также практическую значимость, так как определение данных маркеров в системном кровотоке может стать компонентом комплексного обследования состояния ЦНС у больных сахарным диабетом 2 типа.

Автор работы представляет патофизиологическую школу, известную многолетними плодотворными и методологически отточенными исследованиями дисфункции эндотелия, поэтому важным аспектом ее исследования стало определение вклада этого звена в развитие поражения ЦНС при изучавшихся формах патологии.

А.В. Симаненковой удалось продемонстрировать, что дисфункция эндотелия не служит лишь следствием длительного развития сахарного диабета, что доказано давно и неоднократно. В ходе данной диссертационной работы были выявлены новые корреляции: а именно – между дисфункцией эндотелия и концентрациями в крови маркеров нейроглиального повреждения, предполагающие существование патогенетической взаимосвязи между этими двумя явлениями. Не исключено, что эндотелиальная дисфункция не только способствует нарушению кровоснабжения и гибели клеток нервной ткани, но и облегчает проникновение маркеров повреждения мозга в периферический кровоток. Понимание вклада эндотелиальной дисфункции в поражение ЦНС в практическом здравоохранении важно для обеспечения своевременности врачебных воздействий на эти патологические процессы.

Теоретическая и практическая значимость работы А.В. Симаненковой состоит и в подтверждении того обстоятельства, что у лираглутида существует компонент нейропротективного эффекта, который не сводится к его сахароснижающему действию. Существование такого компонента в действии препарата было доказано, когда лираглутид вводился интактным животным без сахарного диабета в течение недели до моделирования

ишемии головного мозга. Препарат не оказал никакого влияния на гликемический профиль (в том числе, не вызвал гипогликемии, несмотря на то, что применялся в дозах, превышавших среднетерапевтические), но привел к статистически значимому уменьшению выраженности неврологического дефицита и объема повреждения головного мозга после индукции ишемии. Полученные данные расширяют знания о фармакодинамике инкретиномиметиков и механизмах естественной эндогенной нейропротекции, они могут применяться в практическом здравоохранении с целью защиты головного мозга у пациентов с церебральной ишемией, причем вызванной не только диабетической энцефалопатией.

Полнота изложения результатов исследования в диссертации и в научной печати

Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, содержит 40 таблиц и 18 рисунков. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, главы, посвященной обсуждению результатов, а также из выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературных источников. Библиография включает 190 источников, из которых 25 изданы на русском и 165 – на других языках.

По материалам диссертации уже опубликованы 26, а на момент защиты – 27 работ [включая выходящую 20 апреля 2019 г. в ежегоднике: *Фундаментальная наука и клиническая медицина (СПбГУ), 2019; т. 22*]. В их числе 5 статей в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий...», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, и 1 статья в зарубежном журнале библиографических баз «Сеть науки» и «Scopus». В вышедших из печати публикациях практически полностью отражено основное содержание диссертационного исследования.

Результаты исследования уже представлены на 9, а на момент защиты – на 10, российских и зарубежных научных и практических конференциях.

Содержание автореферата

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает цель и задачи исследования, выводы и практические рекомендации.

Структурное единство и язык диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах текста и полноценно иллюстрирована графическим и табличным материалом. Работа написана литературным языком, традиционно построена. К сожалению, в тексте диссертации и автореферата автору не удалось полностью избежать типичных для многих работ стилистических огрехов, связанных с навязанным, очевидно, рутинной практикой написания историй болезни желанием изъясняться покороче. Так, на стр. 30 мы читаем: «рядом нейродегенеративных патологий». Почему не *«форм патологии»*? Несколько строчками ниже следует – «почти у всех вышеперечисленных нозологий». Отчего не *«нозологических форм»*? Мы же не говорим «нижеследующих биохимий», или «может быть вызван рядом вирусологий»! Во многих местах по ходу текста автор систематически пишет «повышение белка», «повышение NSE», «снижение гликированного гемоглобина», «о нарастании белка S100» – и т.п. Но ведь повышены или понижены, либо нарастают уровни, концентрации белка, а не сам белок. Все эти мелкие огрехи формы не снижают научного значения работы, не отменяют ее содержания – однако результатом подготовки профессионального патофизиолога с ученой степенью служит появление не только исследователя, но и преподавателя этой дисциплины. Именно патологам приходится прививать правильный медицинский язык, общепатологический тезаурус поколениям врачей разных специальностей. Поэтому при выполнении квалификационной работы по патофизиологии к её языку и стилю желательно проявить особое внимание.

Для работы, представленной А.В. Симаненковой, характерна четкая и грамотная формулировка цели и задач исследования, а также высокий методический уровень, на котором была выполнена как ее экспериментальная, так и клиническая часть. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, имеют существенную практическую и теоретическую значимость, вполне обоснованы.

Во введении обозначена актуальность ключевых проблем, которые становятся предметом изучения в данной работе. Первая глава, представляющая собой обзор литературы, дает представление о современном состоянии проблемы поражения ЦНС при сахарном диабете и обрисовывает возможности инкретиномиметиков в плане решения данной проблемы. Проанализированы литературные сведения об экспериментальном изучении защитного действия агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1, при нейродегенеративных заболеваниях, а также при ишемическом-реперфузионном повреждении. Вполне грамотно подчеркнуты некоторые особенности и ограничения, которые присутствуют в работах других авторов и связаны с дизайном исследования, с выбором групп сравнения. Кроме того, обсуждается место лираглутида среди других инкретиномиметиков, особенности его структуры, фармакокинетики и фармакодинамики, что обосновывает выбор конкретного представителя класса инкретиномиметиков для изучения в рамках диссертационной работы, как препарата наиболее близкого к эндогенному глюкагоноподобному пептиду-1. Вместе с тем, стоит отметить, что некоторые важные работы, по-видимому, были знакомы автору не в своем полнотекстовом варианте (см. раздел «Замечания» ниже).

Глава 2 посвящена описанию материала и методов исследования. Отражен дизайн исследования, обоснованы критерии включения и невключения в исследование. Еще раз подчеркнем такое достоинство работы, как ее клинико-экспериментальный характер. Автором произведена корректная статистическая обработка полученных данных, применение всех методов статистического анализа представляется уместным и корректным.

В главе 3 представлены результаты клинического исследования, описывающие характер поражения ЦНС и эндотелия сосудов при сахарном диабете 2-го типа, возможность коррекции выявленных нарушений лираглутидом. В этой главе представлено описание построения математической дискриминантной модели прогнозирования возможности или невозможности достижения заявленного целевого уровня гликированного гемоглобина менее 7,5%, в зависимости от ряда клинических и лабораторных показателей, что представляет несомненный практический интерес. В главе 4 приведено описание результатов экспериментальной части исследования, которое включало два этапа. На первом этапе производилась оценка нейропротективного действия лираглутида у крыс без сахарного диабета. На втором этапе всем животным производилось моделирование стрептозотоцинового сахарного диабета на фоне перекармливания. Нейропротективный эффект лираглутида сравнивался с эффектом метформина с тем, чтобы учесть потенциальное церебропротективное действие самой эугликемии. Автор показала, что лираглутид, но не метформин, защищает головной мозг от ишемического-реперфузионного повреждения, при одинаково удовлетворительном гликемическом профиле в обеих отличающихся по применяемому лекарству группах. В 5-й главе обсуждаются полученные результаты, через призму имеющихся у научно-медицинского сообщества данных, в том числе обсуждаются вероятные патогенетические механизмы диабетической энцефалопатии и саногенетическое действие изучавшегося инкретиномиметика. Данные проведенного автором исследования позволили сделать закономерные выводы и обозначить практические рекомендации, для врачей-эндокринологов и терапевтов, приведенные в конце работы.

Замечания и вопросы по диссертационному исследованию

В процессе ознакомления с диссертационной работой А.В. Симаненковой у оппонента возник ряд замечаний и вопросов, на которые хотелось бы получить ответы автора:

1) Диссертантка утверждает, что в рассматриваемой работе «Впервые описано наличие у лираглутида нейропротективного эффекта при применении его ДО моделирования транзиторной ишемии головного мозга у крыс без СД». Однако в работе S. Briyal, S. Shah & A. Gulati [«NEUROPROTECTIVE AND ANTI-APOPTOTIC EFFECTS OF LIRAGLUTIDE IN THE RAT BRAIN FOLLOWING FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA», Neuroscience 2014; 281:269–281], присутствующей в списке литературы, использованной в диссертации, такие эффекты при применении этого препарата до ишемии уже были описаны – как у диабетических, так и у недиабетических крыс. Прокомментируйте, пожалуйста, можно ли говорить в данном случае об абсолютном приоритете отечественной науки?

2) В диссертации повышение уровня NSE и S100B рассматривается как маркер, связанный со степенью повреждения мозга при сахарном диабете 2-го типа. Но существует более ранняя работа [Hovsepuyan M.R. et al. Astrocytic and neuronal biochemical markers in the sera of subjects with diabetes mellitus. Neurosci Lett. 2004; 369(3):224–227], где при сахарном диабете 2-го типа уровень S100 у пациентов оказался значительно ниже, чем в контроле и при диабете 1-го типа, а уровень NSE – не отличался. В то же время эти авторы нашли реципрокные изменения уровней аутоантител к NSE и к S100B у больных сахарным диабетом 2-го типа. Каково Ваше мнение о причинах противоположности результатов этой и Вашей работ?

3) В цитированной выше работе из Турции [Pediatr Diabetes. 2018; 19(5):1000-1006. doi: 10.1111/pedi.12667. Epub 2018 Mar 13] у больных с кетоацидотическими осложнениями сахарного диабета 1-го типа и комой не было найдено повышения уровня NSE в крови. Чем можно объяснить различия в поведении этого маркера при сахарном диабете 2-го типа (в Вашей работе) и 1-го типа (в работе турецких авторов)?

4) Белок S100 экспрессируется вне мозга. Его экспрессируют в норме хрящ, мышечные волокна, клетки иммунной системы, меланоциты,

адипоциты. Его концентрации в крови растут ввиду этого и при нецеребральных инфекциях, иммуно-воспалительных процессах, ожирении, поражениях скелетных мышц и сердца и т.п. [Donato R., et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1793:1008–1022]. Насколько обоснована трактовка повышения его концентрации в крови как именно коррелята церебрального поражения при сахарном диабете 2-го типа или мозговой ишемии?

Все возникшие вопросы задаются оппонентом в дискуссионном порядке, с целью расширения представлений об обсуждаемой проблеме, не отменяя общей высокой оценки оппонентом рассматриваемой работы.

Заключение

Диссертационная работа Анны Владимировны Симаненковой «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)», обладает неоспоримой научной новизной. Дизайн как клинической, так и экспериментальной её части, а также использованные методы обоснованы и адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые автором на защиту, достаточно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из представленных в работе данных, соответствуют поставленным задачам. В работе решается важная с клинико-патофизиологических позиций и актуальная для практического здравоохранения задача – поиск лекарственного средства, которое бы обладало, наряду с основным сахароснижающим действием, плеiotропным нейропротективным спектром действия, для оптимизации схем лечения и методов профилактики поражения головного мозга.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню своего исполнения диссертационная работа Анны Владимировны Симаненковой «Особенности функциональных и биохимических показателей состояния центральной

нервной системы при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция лираглутидом (клинико-экспериментальное исследование)», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Е.В. Шляхто и доктора медицинских наук, профессора Т.Д. Власова, является законченной научно-квалификационной работой. Она полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель, Симаненкова Анна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.02 – эндокринология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой патологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
кандидат медицинских наук, доцент

23/03/2019



Л.П. Чурилов

Подпись кандидата медицинских наук, доцента Л.П. Чурилова заверяю:

Заместитель начальника Управления кадров
Главного управления по организации
работы с персоналом
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет»



А.Д. СМОРОДИНЦЕВА

Е.П. Краснова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
Телефон: 8 (812) 328–20–00
e-mail: spbu@spbu.ru
Web-сайт: <https://spbu.ru/>