

ОТЗЫВ

**официального оппонента Климонтова Вадима Валерьевича
на диссертацию Байрашевой Валентины Кузьминичны
«Влияние метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное
состояние почек при сахарном диабете 2 типа. Клинико-
экспериментальное исследование» на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 –
эндокринология**

Диссертационная работа Валентины Кузьминичны Байрашевой, посвящённая исследованию влияния представителей двух групп сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа: бигуанида метформина и ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) вилдаглиптина на структурно-функциональные изменения почки, соответствует научным направлениям и паспорту специальности 14.01.02 (эндокринология). Оценка представленного диссертационного исследования с позиций актуальности избранной темы, степени обоснованности полученных научных результатов, их достоверности и научной новизны, а также соответствия диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней, даёт основание для следующего в целом положительного заключения и ряда замечаний как основы дискуссии при защите диссертации.

Актуальность диссертационной работы

Проблема выбора наиболее подходящей сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с позиции влияния на почки находится в центре обсуждения в связи с широкой распространённостью заболевания (более 400 миллионов человек во всём мире) и его почечного осложнения (до 40% случаев). При этом рутинные маркеры ранней диагностики диабетической нефропатии ограничены и несовершенны, а при проведении экспериментов по данной тематике исследователи сталкиваются с отсутствием оптимальных экспериментальных моделей диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. Нефропротективные свойства сахароснижающих препаратов разных классов также изучены недостаточно. Всё это делает диссертационную работу В.К. Байрашевой, направленную на экспериментальное и клиническое обоснование подходов к выбору сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с позиций нефропротекции, своевременной и актуальной.

Общая методология и методы исследования

Несомненным достоинством диссертационной работы является сочетание экспериментального и клинического подхода к изучению диабетической нефропатии. Работу отличает внутренняя целостность и логичность.

Клинический раздел работы посвящен исследованию маркеров повреждения канальцев и клубочков почки и оценке влияния метформина и вилдаглиптина на динамику этих маркеров у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулинотерапию. Данный раздел представлен как поперечным одномоментным исследованием, включающим достаточное количество испытуемых (81 пациент и 26 добровольцев без сахарного диабета 2 типа), так и проспективным рандомизированным открытым контролируемым исследованием с участием 66 больных сахарным диабетом 2 типа. В работе четко сформулированы критерии включения/исключения в исследование, кратность и методы оценки исследуемых показателей. Пациентам был выполнен современный комплекс клинико-лабораторного обследования, включающий определение в динамике новых маркеров повреждения различных отделов нефрона.

При анализе дизайна данной части исследования возникает ряд вопросов. Прежде всего, почему для исследования почечных эффектов метформина и вилдаглиптина были выбраны пациенты, получавшие инсулин? Современные стандарты лечения сахарного диабета 2 типа предполагают назначение метформина как препарата первой линии сахароснижающей терапии. В связи с этим, требует пояснения тот факт, что на этапе включения в исследование, а также в ходе исследования больные в группе инсулинотерапии и в группе вилдаглиптина не получали метформин. Почему для изучения метаболических и почечных эффектов метформина была выбрана доза ниже терапевтической (1500 мг/сут)?

Экспериментальная часть исследования выполнена на достаточном количестве самцов белых лабораторных крыс (45 особей), у которых с целью изучения влияния метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почки при сахарном диабете 2 типа индуцировалась диабетическая нефропатия. При оценке фармакологического воздействия в эксперименте, помимо определения рутинных почечных лабораторных показателей и маркеров повреждения почки, был выполнен широкий спектр современных общепризнанных морфологических исследований. К сожалению, при описании дизайна данного фрагмента работы не приводится обоснование выбора доз вилдаглиптина и метформина для экспериментального воздействия. Нет указаний на то, с какой периодичностью и в какой

суммарной дозе использовался инсулин в группах метформина и вилдаглиптина. Вместе с тем, несомненным достоинством данного фрагмента работы является грамотная постановка и достаточная длительность эксперимента, наличие группы сравнения, оценка соответствия разработанной модели международным стандартам, адекватная оценка метаболического статуса и выраженности нефропатии.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных пациентов и используемых в эксперименте животных, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработке данных. Количество пациентов и экспериментальных животных в группах соответствует необходимым значениям, рассчитанным статистически при определении размера и мощности выборки.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты.

В своей работе В.К. Байрашева демонстрирует хорошую профессиональную подготовку, подтверждаемую уровнем и объемом публикаций. Материалы диссертации изложены в 25 публикациях, 8 из которых – в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Следует отметить наличие публикаций в высокорейтинговых журналах с высоким импакт-фактором (“Journal of Diabetic Research”, “Diabetologia” и др.). Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на наиболее представительных международных конгрессах по профилю проблемы (конгрессы EASD, ATTD и др.).

Научная новизна полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту

По результатам настоящей работы автором разработана новая модель диабетической нефропатии при никотинамид-стрептозотоциновом сахарном диабете 2 типа у крыс Wistar. Данная модель представляется патогенетически обоснованной, ее валидность оценена по динамике клиренса креатинина, альбуминурии, а также с помощью морфологического исследования почек на светооптическом и ультраструктурном уровнях.

Получены новые данные об изменениях содержания маркеров повреждения почечных канальцев при сахарном диабете 2 типа. В одномоментном клиническом исследовании установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа экскреция маркера почечного повреждения липокаина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) была значимо повышена даже при отсутствии снижения фильтрационной функции и обратно коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С, независимо от выраженности альбуминурии.

Результаты проспективного рандомизированного 6-месячного исследования впервые продемонстрировали, что добавление вилдаглиптина больным сахарным диабетом 2 типа к получаемой инсулинотерапии сопровождается уменьшением экскреции коллагена IV типа и повышением скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С и по цистатину С и креатинину сыворотки. Также впервые было показано, что назначение метформина приводит к значимому уменьшению экскреции маркеров канальцевого повреждения NGAL и печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP).

Теоретическое значение работы

Полученные в исследовании данные дополнили научные знания о механизмах раннего повреждения канальцев почек при сахарном диабете. Усовершенствованы подходы к экспериментальному моделированию поражения почек при сахарном диабете 2 типа. Расширены теоретические представления о соотношении канальцевых и клубочковых эффектов при различных нефропротективных воздействиях. Рецензируемая работа позволяет с новых позиций сформулировать подход к ранней диагностике поражения почек при сахарном диабете 2 типа и к выбору сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа без выраженной почечной дисфункции. Выявленные глюкозозависимые эффекты вилдаглиптина и метформина на почки свидетельствуют о необходимости продолжения изучения плеiotропных эффектов сахароснижающих препаратов с целью совершенствования подходов к лечению диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования продемонстрировали возможность использования у больных сахарным диабетом 2 типа оценки мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения (NGAL и L-FABP) для

выявления доклинических признаков поражения почек. Диссертантом обоснованы потенциальные возможности применения определения экскреции NGAL, L-FABP и коллагена IV типа у больных сахарным диабетом 2 типа для дифференциации механизмов почечных эффектов различных фармакологических препаратов. Предложенная модель диабетической нефропатии может использоваться в дальнейших экспериментальных исследованиях, направленных на изучение механизмов развития поражения почек при сахарном диабете 2 типа и оценку почечных эффектов различных фармакологических воздействий.

Содержание диссертации и её оценка

Диссертация соответствует общепринятой структуре и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, описание собственных результатов, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы). Работа изложена на 147 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 215 источников, из которых 43 отечественных и 172 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, формулировку цели и задач исследования, описание основных аспектов научной новизны, теоретической и практической значимости, обоснование методологии, методов исследования и степени достоверности, формулировку основных положений, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены современные литературные данные по рассматриваемой проблеме. Затронут широкий круг вопросов, в том числе эпидемиологические аспекты диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа, описаны патогенез и факторы риска её возникновения, приводятся морфологические и лабораторные критерии диагностики диабетической нефропатии, проводится обзор новых маркеров ранней диагностики. Автор подробно анализирует имеющиеся в научной литературе сведения о плейотропных эффектах метформина и вилдаглиптина на почку. Несомненный интерес представляет раздел, посвящённый способам экспериментального моделирования диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа.

Глава 2 содержит описание используемых в диссертации материалов и методов кинического и экспериментального разделов исследования. Методы исследования и статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы.

Глава 3 посвящена результатам экспериментального раздела исследования. Автором последовательно проводится описание показателей углеводного обмена, лабораторных и морфологических почечных изменений, характеризующих развитие экспериментальной диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. Наглядно излагаются результаты влияния метформина и вилдаглиптина на структурно-функциональное состояние почек крыс с сахарным диабетом 2 типа.

Глава 4 посвящена описанию результатов клинического раздела исследования. Автором последовательно излагаются и сопоставляются данные определения рутинных почечных показателей и исследуемых маркеров повреждения почек у участников без сахарного диабета 2 типа и больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином, в зависимости от градации альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации. Выявляются взаимосвязи уровня биомаркеров повреждения почек с рутинными маркерами. Демонстрируются результаты оценки в проспективном рандомизированном исследовании метаболических и почечных эффектов 6-месячного добавления метформина или вилдаглиптина больным сахарным диабетом 2 типа, получающим терапию инсулином.

В главе 3 и 4 автор проводит тщательный статистический анализ полученных данных, формулирует промежуточные выводы и умозаключения. Данные, полученные в исследовании, подвергнуты корректной статистической обработке. Проведённый анализ полученных данных убедителен и демонстративен.

Глава 5 содержит обсуждение результатов, выполнена в обычном для диссертационных исследований стиле, представляет теоретический и практический интерес. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

Работа структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Графики и табличный материал удачно дополняют текст диссертации. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования, важнейшие международные стандарты и рекомендации по изучаемой проблеме.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера. Высказанные ранее замечания не умаляют достоинств диссертационного исследования.

К диссертанту имеются следующие вопросы.

1. В чем, на Ваш взгляд, состоит различие механизмов реализации нефропротективного эффекта метформина и вилдаглиптина при сахарном диабете?
2. Можно ли утверждать, основываясь на результатах Вашей работы и литературных данных, что вилдаглиптин оказывает большее влияние на гломерулярный аппарат почек, в то время как метформин – на канальцевый?
3. Дают ли основание результаты исследования дополнительное обоснование для комбинации метформина и ингибиторов ДПП-4 с точки зрения профилактики нефропатии?

Заключение

Диссертация В.К. Байрашевой «Влияние метформина и вилдаглиптина на морфофункциональное состояние почек при сахарном диабете 2 типа. Клинико-экспериментальное исследование», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Е.Н. Гриневой, при научном консультировании доктора медицинских наук, чл.-корр. РАН М.М. Галагудзы, является завершенным самостоятельным квалификационным научным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи, имеющей теоретическое и практическое значение для эндокринологии – совершенствование методов ранней диагностики хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа и подходов к профилактике её развития и прогрессирования.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической ценности работа В.К. Байрашевой по специальности 14.01.02 – эндокринология соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заместитель руководителя по научной работе,
заведующий лабораторией эндокринологии
Научно-исследовательского института клинической
и экспериментальной лимфологии – филиала
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук»
доктор медицинских наук, доцент,
профессор РАН



Климонтов Вадим Валерьевич

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, тел. 8 (383) 333-64-09, E-mail:
lymphology@niikel.ru

Подпись В.В.Климонтова «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь, начальник

научно-организационного отдела НИИКЭЛ –
филиала ИЦиГ СО РАН

Власова Наталья Васильевна

Дата: 29.01.2018

