

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора

Белой Жанны Евгеньевны

на диссертационную работу Тимкиной Натальи Владимировны

«Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-экспериментальное исследование»

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Остеопороз представляет собой хроническое заболевание костной ткани с повышением риска низкоэнергетических переломов вследствие снижения плотности и качества костной ткани. Количество людей, страдающих остеопорозом, может достигать 500 миллионов по всему миру с преобладанием женщин (6,3 % мужчин старше 50 лет и 21,2 % женщин того же возраста). При этом, низкоэнергетические переломы, особенно бедренной кости, приводят к продолжительной нетрудоспособности, инвалидности, снижению качества жизни и к повышению смертности. Хронические заболевания, в том числе сахарный диабет 2 типа, которые чаще встречаются в среднем и пожилом возрасте, дополнительно могут оказывать негативное влияние на кость. В частности, при сахарном диабете 2 типа увеличивается как общий риск переломов, так и риск перелома бедренной кости, при этом летальность при случившемся переломе бедра выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с общей популяцией. Исследования последних лет показали, что при сахарном диабете 2 типа минеральная плотность костной ткани может быть нормальной, при этом ее качество нарушено. Дополнительно, вклад в состояние костной ткани могут вносить сахароснижающие препараты. Например, метформин и препараты группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа нейтральны в отношении костной

ткани; тиазолидиндионы и производные сульфонилмочевины, а также инсулинотерапия могут повышать риск низкотравматичных переломов. Влияние современных сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 2 типа (арГПП-1) изучено не до конца. Имеются экспериментальные данные о положительном анаболическом эффекте арГПП-1 на кость. В то же время, в исследовании CANVAS низкоселективный представитель иНГЛТ-2 канаглифлозин продемонстрировал повышение риска переломов, однако в исследованиях рутинной практики (real-world data) этот факт остался неподтвержденным. Таким образом, вопрос изучения влияния сахароснижающих препаратов на костную ткань и на риск низкоэнергетических переломов является актуальным для клинической практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Дизайн проведенного исследования хорошо продуман, количество пациентов является достаточным, представленные характеристики пациентов позволяют считать выборку репрезентативной. Особенностью работы является то, что исследование выполнено в виде двухэтапного экспериментального и клинического исследования. В ходе экспериментального исследования были раскрыты патофизиологические процессы в костной ткани при сахарном диабете 2 типа и при моделировании сахарного диабета и менопаузы. Запатентованная автором модель сахарного диабета при менопаузе является полезным изобретением для дальнейших экспериментальных исследований в данной области. В эксперименте продемонстрировано влияние современных сахароснижающих препаратов на костную ткань с использованием лабораторных маркеров костного обмена и гистологического исследования. В клинической части исследования автор изучал влияние тех же групп препаратов на минеральную плотность костной

ткани и лабораторные маркеры костного ремоделирования у людей, что соответствовало заявленной методологии.

Диссертационная работа Тимкиной Н.В. выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Клинические, лабораторные и инструментальные методы соответствуют современным международным методологическим стандартам. Обработка данных выполнена при помощи современных методов статистического анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Работа выполнена в виде клинико-экспериментального исследования. Экспериментальная часть исследования посвящена изучению костного ремоделирования при сахарном диабете и при сочетании сахарного диабета и менопаузы, а также изучению влияния современных сахароснижающих препаратов на костную ткань. В экспериментальном исследовании показано, что при сахарном диабете 2 типа происходит снижение скорости костного ремоделирования, что выражается в более низком уровне фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с контрольными животными. Однако, при менопаузе скорость костного ремоделирования повышена, что выражается в виде повышения уровня RANKL. В то же время, комбинация менопаузы и сахарного диабета 2 типа нивелирует данные изменения. Важным этапом экспериментального исследования было изучение влияния современных сахароснижающих препаратов на костную ткань. Применение иНГЛТ-2 (низкоселективных и высокоселективных) у самцов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с активацией костной резорбции. Применение низкоселективного канаглифлозина и арГПП-1 лираглутида у самок с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с менопаузой не приводит к значимым биохимическим и гистоморфометрическим изменениям костной ткани.

В клиническом исследовании продемонстрировано, что нарушение качества костной ткани встречается у 35% больных сахарным диабетом 2 типа с нормальной минеральной плотностью костной ткани. При этом, снижение значения трабекулярного костного индекса у больных сахарным диабетом 2 типа связано с худшим гликемическим контролем. Кроме того, нецелевой уровень гликированного гемоглобина ассоциирован с более низким уровнем кальция и с более высоким уровнем маркера костной резорбции, RANKL. В клиническом исследовании показано, что применение современных сахароснижающих препаратов в течение года не влияет на маркеры костного обмена, плотность и качество костной ткани.

Оценка структуры и содержания работы

Автореферат и диссертация написаны в соответствии с требованиями ВАК при министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук. Работа написана на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. В диссертации представлено 12 таблиц и 17 рисунков. Список литературы содержит 23 отечественных источника и 167 источников зарубежной литературы.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость и выделены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ современной литературы об анатомии и физиологии костной ткани в норме и при сахарном диабете, а также о влиянии сахароснижающих препаратов на костную ткань. Представлены результаты рандомизированных клинических исследований, обзоров и мета-

анализов последних лет, посвященных изучению влияния антидиабетических препаратов на костное ремоделирование.

В главе «Материалы и методы» проиллюстрирован дизайн экспериментального и клинического исследования и описана методология лабораторных, инструментальных и клинических методов исследования. Дана характеристика методов статического анализа.

В главе «Результаты» в полном объеме и поэтапно представлены собственные результаты экспериментального и клинического исследования. В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что параметры костного ремоделирования у самцов крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа характеризуются более низким уровнем фактора роста фибробластов-23, остеокальцина и склеростина по сравнению с группой контроля. В то же время, для терапии как эмпаглифлозином, так и канаглифлозином характерны сопоставимые значения остеопротегерина и соотношения RANKL к остеопротегерину, что свидетельствует в пользу активации костной резорбции на фоне терапии ингибиторами ГЛТ-2. При сочетании сахарного диабета 2 типа и менопаузы отмечается более высокий уровень склеростина и более низкий уровень RANKL по сравнению с животными с менопаузой без сахарного диабета, что говорит об активации костной резорбции при наличии менопаузы и о нивелировании данного эффекта при наличии сахарного диабета 2 типа. С другой стороны, при сравнении эффекта изучаемых препаратов на костное ремоделирование выяснено, что значимых отличий между канаглифлозином и лираглутидом нет.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными мировой литературы. В заключении обобщены результаты диссертационной работы. Стоит отметить, что полученные выводы полностью соответствуют целям и задачам. Приведены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Апробация и реализация работы

Основные результаты работы доложены на различных российских и международных конференциях, таких как: European Congress of Endocrinology (2021 г.), Ежегодная школа эндокринологов (2021 г.), World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (2021 и 2022 гг.), , Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2022 г.), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023 г.), Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (2024 г.), IX Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (2024 г.). Результаты диссертационного исследования представлены в шести статьях, опубликованных в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; получен один патент. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность эндокринологического отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России, а также в научный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России и в учебный процесс кафедры эндокринологии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Н. В. Тимкина принимала непосредственное участие во всех этапах исследования: разработала дизайн исследования, подготовила форму информированного согласия, осуществляла подбор пациентов и формировала

базу данных. В экспериментальной части автор моделировала сахарный диабет, проводила измерения массы тела и уровня гликемии у животных, а также осуществляла их лечение, вводя исследуемые препараты перорально и подкожно на протяжении всего эксперимента. Кроме того, автор выполняла забор крови и подготавливала гистологический материал при выводе животных из эксперимента. Она также провела статистический анализ полученных данных, систематизировала результаты, сформулировала основные положения и выводы исследования, а также подготовила публикации результатов в рецензируемых научных журналах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении врачами эндокринологами, терапевтами, ревматологами и другими специалистами, а также могут быть использованы в образовательных программах подготовки врачей, в том числе, в рамках последипломного образования

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. При изучении работы возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы объясняете разницу в полученных результатах маркеров костного ремоделирования у животных с менопаузой и сочетанием менопаузы и сахарного диабета?
2. Какие рекомендации по сахароснижающей терапии можно дать пациентам с сахарным диабетом и остеопорозом?

Заключение

Диссертационная работа Тимкиной Натальи Владимировны на тему «Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-

экспериментальное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, выполненная под руководством Кароновой Татьяны Леонидовны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу и содержит решение актуальной задачи в области эндокринологии – изучено влияние современных сахароснижающих препаратов на костное remodelирование. По своей актуальности, новизне, практической значимости, методической составляющей работа Тимкиной Натальи Владимировны соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842. Автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор

Заведующая отделением остеопороза и остеопатий

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



Белая Ж.Е.

«27» марта 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук,

профессора Ж.Е. Белой заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, д.м.н.



Дзеранова Л.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11; телефон: +7 495 500-00-90

E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru

Web-сайт: <https://www.endocrincentr.ru/>