

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.05.2025 № 43

О присуждении Тимкиной Наталье Владимировне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 на параметры костного ремоделирования при сахарном диабете 2 типа: клинико-экспериментальное исследование» по специальности 3.1.19. Эндокринология принята к защите 13.03.2025 г., протокол №39 диссертационным советом 21.1.028.01 (Д 208.054.03), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1619/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 25.01.2022 № 75/нк).

Соискатель Тимкина Наталья Владимировна 24 августа 1993 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2024 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина.

Работает медицинским экспертом II категории в отделе ранней клинической разработки департамента клинической разработки обособленного подразделения АО «БИОКАД».

Диссертация выполнена на базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, доцент Каронова Татьяна Леонидовна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинского образования, кафедра эндокринологии, профессор; Институт эндокринологии, НИЛ клинической эндокринологии, главный научный сотрудник; Институт эндокринологии, НИЛ клинической эндокринологии, руководитель.

Официальные оппоненты:

Белая Жанна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение остеопороза и остеопатии, заведующая;

Рымар Оксана Дмитриевна — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном отзыве, подписанном Аметовым Александром Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии, указала, что диссертационная работа Тимкиной Н.В. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу и содержит решение актуальной задачи в области эндокринологии по изучению влияния сахароснижающих препаратов на костную ткань.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Белой Ж.Е. содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н. Рымар О.Д. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 16 (154/78) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ (58/32), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ (58/32). Получен 1 патент. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Влияние эмпаглифлозина на фосфорно-кальцевый метаболизм у больных сахарным диабетом 2 типа с сохранной функцией почек / Д.А. Лебедев, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №1. – С. 4-9.
2. Сравнительная оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа на

параметры костного ремоделирования у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа / Н.В. Тимкина, А. В. Симаненкова, Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 27-38.

3. Радугин, Ф.М. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете / Ф.М. Радугин, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова // Ожирение и метаболизм. – 2022. Т. 19, №3. – С. 332-339.

4. Влияние терапии современными сахароснижающими препаратами на показатели костного обмена в условиях экспериментальной модели сахарного диабета и овариэктомии / Н.В. Тимкина, Н.Ю. Семенова, А.В. Симаненкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. Т. 26, №2. – С. 145-156.

5. Костное ремоделирование при менопаузе в сочетании с сахарным диабетом у крыс Wistar / Н.В. Тимкина, А.В. Симаненкова, А.А. Байрамов // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, №3. – С. 189-200.

6. Оценка эффективности антиостеопорозного препарата в активации цитокиновой системы RANKL/OPG в модели экспериментального остеопороза и сахарного диабета 2 типа. Н.Ш. Мамина, А.А. Байрамов, Т.Л. Каронова, Н.В. Тимкина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №4. – С. 5-12

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Лесняк Ольги Михайловны** (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Волковой Натальи Ивановны** (г. Ростов-на-Дону);

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Вагаповой Гульнар Рифатовны** (г. Казань).

В отзывах указано, что диссертационная работа Тимкиной Н.В. является законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной задачи в области заболеваний костной ткани.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим практическим опытом в области эндокринологии, наличием публикаций и схожих научных интересов в отношении сахарного диабета, остеопороза и нарушений кальций-фосфорного обмена. Сотрудники ведущей организации и официальные оппоненты публикуют свои работы в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненного соискателем клинико-экспериментального исследования:

разработаны положения, дополняющие концепцию о нарушении костного ремоделирования в условиях экспериментального сахарного диабета в зависимости от наличия или отсутствия менопаузы, заключающиеся в увеличении скорости костной резорбции в условиях менопаузы и угнетении скорости костного обмена как при изолированном сахарном диабете, так и при его сочетании с менопаузой.

предложена концепция о влиянии современных сахароснижающих препаратов в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа на костную ткань: ингибиторы НГЛТ-2, независимо от степени селективности, повышают скорость костной резорбции, в то время как агонисты рецепторов ГПП-1 не оказывают существенного влияния на костное ремоделирование;

доказано, что в клинической практике использование агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ-2 на протяжении 12 месяцев не оказывают существенного влияния на биохимические маркеры костного ремоделирования и показатели минеральной плотности и качества костной ткани;

определена необходимость достижения целевого уровня HbA1c для профилактики нарушения микроархитектоники костной ткани, обусловленная наличием взаимосвязи между нецелевым уровнем HbA1c и снижением трабекулярного костного индекса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие существенный вклад в понимание механизмов влияния сахарного диабета 2 типа и менопаузы и их сочетания на процессы костного обмена, при этом, установлено, что наличие менопаузы вносит больший вклад в нарушение костного метаболизма, чем гипергликемия;

изложена методология создания экспериментальной модели сочетания сахарного диабета и менопаузы у крыс стока Wistar, что вносит фундаментальный вклад в развитие экспериментальной медицины;

раскрыта взаимосвязь нецелевого уровня HbA1c с повышением концентрации маркера костной резорбции RANKL и с нарушением микроархитектоники костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа;

изучено влияние современных классов сахароснижающих препаратов (ингибиторов НГЛТ-2 различной селективности и агонистов рецепторов ГПП-1) на костную ткань в условиях эксперимента: при изолированном сахарном диабете у самцов крыс стока Wistar применение как низкоселективного ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина, так и высокоселективного ингибитора эмпаглифлозина ассоциировано с повышением костной резорбции, тогда как при сочетании сахарного диабета и менопаузы применение и лираглутида, и канаглифлозина у самок крыс стока Wistar не оказало значимого влияния на биохимические и гистологические показатели костной ткани.

применительно к тематике диссертации результативно использован комплекс лабораторных, гистологических и инструментальных методов

исследования, что позволило всесторонне охарактеризовать костное ремоделирования как в условиях эксперимента, так и в клинической практике и изучить влияние современных сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена в клиническую практику возможность применения панели биохимических маркеров костного ремоделирования и кальций-фосфорного обмена (RANKL, остеопротегерин, фактор роста фибробластов-23, остеокальцин, паратиреоидный гормон, 25(OH)D, кальций, фосфор), которые совместно с инструментальным обследованием (определение минеральной плотности костной ткани и трабекулярного костного индекса) позволили изучить особенности костного ремоделирования на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 у больных сахарным диабетом 2 типа;

определено, что использование оценки трабекулярного костного индекса у больных СД 2 типа более чем в 30% случаев позволяет установить нарушение микроархитектоники костной ткани, что диктует необходимость использования дополнительно к стандартной рентгеновской денситометрии и расчете 10-летнего риска переломов по шкале FRAX®;

изучены и представлены теоретические аспекты влияния различных классов сахароснижающих препаратов на маркеры костного ремоделирования, минеральную плотность костной ткани и риск остеопоротических переломов у больных сахарным диабетом 2 типа;

установлено, что отсутствие изменений биохимических маркеров костного ремоделирования и показателей минеральной плотности и качества костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами рецепторов ГПП-1 в течение 12 месяцев подтверждает возможность применения этих классов сахароснижающих препаратов в клинической практике без учета риска остеопоротических переломов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на репрезентативной выборке пациентов и экспериментальных моделях с применением современных лабораторных, инструментальных и статистических методов;

теория исследования базируется на анализе значительного объема научной литературы, данных экспериментальных и клинических работ, а также согласуется с мировыми тенденциями в изучении остеопороза при сахарном диабете;

использованы корректные методы статистической обработки данных, включая многофакторный дисперсионный анализ, что обеспечило высокую достоверность выводов;

работа прошла апробацию на ведущих научных конференциях и конгрессах, а ее результаты опубликованы в рецензируемых журналах.

Личный вклад соискателя заключается в разработке дизайна исследования, планировании и проведении экспериментальной и клинической частей работы, непосредственном участии в моделировании сахарного диабета у животных, заборе биоматериала, проведении лабораторных и гистологических исследований; наборе и динамическом наблюдении за пациентами, анализе данных денситометрии и маркеров костного ремоделирования; статистической обработке результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций; подготовке публикаций и презентации результатов на научных мероприятиях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Тимкина Наталья Владимировна полностью ответила на все заданные ей вопросы.

На заседании 21.05.2025 года диссертационный совет 21.1.028.01 (Д 208.054.03) принял решение присудить Тимкиной Наталье Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология за решение научной задачи, направленной на изучение влияния сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.1.19. Эндокринология,

участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Гринева Елена Николаевна



Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук,
доцент

Леонова Ирина Александровна

21.05.2025