

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора Валеевой Фариды Вадутовны
на диссертацию работу Корбута Антона Ивановича**

**«Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры
и возможности коррекции», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 –
Эндокринология**

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация посвящена проблеме хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете - одной из самых актуальных в современной фундаментальной и клинической медицине. В настоящее время диабетическая нефропатия заняла ведущее место среди причин развития терминальной почечной недостаточности в большинстве развитых стран мира. Экономические потери, связанные с лечением терминальных стадий ХБП, огромны и включают в себя затраты на диализ, трансплантацию почек, лечение ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность больных сахарным диабетом с поражением почек остается стабильно высокой. Основной прирост числа пациентов с ХБП осуществляется за счет сахарного диабета 2 типа, темпы распространения которого приобрели характер эпидемии. В связи с этим изучение механизмов формирования, оптимизация подходов к диагностике и лечению поражения почек при сахарном диабете 2 типа является важнейшей задачей эндокринологии.

Персонализация подходов к лечению и профилактике является одним из основных трендов в современной медицине. Известно, что течение ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа очень разное: у части пациентов снижается функция почек, у других повышается альбуминурия, у третьих сочетаются оба признака. У некоторых пациентов клинико-лабораторные признаки поражения почек не развиваются, несмотря на длительное течение сахарного диабета. Задача идентификации механизмов и факторов риска разных вариантов ХБП при сахарном диабете 2 типа требует дальнейших исследований.

В настоящее время в клиническую практику вошли новые сахароснижающие препараты, обладающие не только сахароснижающим, но и нефропротективным эффектом. В частности, в крупном международном многоцентровом исследовании CARMELINA, результаты которого опубликованы в 2019 г., показан антиальбуминурический эффект ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) линаглиптина. Однако клинические исследования не дают ответа на вопрос о механизмах защитного действия ингибиторов ДПП-4 на почки.

В этой связи, представляет несомненный интерес диссертационное исследование А.И. Корбута, в котором показана роль подоцитов в формировании разных вариантов течения ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа и изучен эффект ингибитора ДПП-4 линаглиптина на

структурные проявления подоцитопатии в экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа.

Общая методология и методы диссертационной работы

Рассматриваемое диссертационное исследование имеет взаимодополняющие друг друга клиническую и экспериментальную части.

Дизайн клинической части исследования – одномоментное наблюдательное исследование, выполненное у больных с большой длительностью сахарного диабета (более 10 лет). Стоит отметить достаточную численность выборки – 360 человек, четко сформулированные критерии включения и исключения. Кроме того, можно отметить соответствие пациентов, включенных в исследование, пациентам из реальной клинической практики, несмотря на то, что отбор и обследование пациентов проведены в условиях эндокринологического отделения клиники федерального НИИ. При обследовании больных получены данные, которые дают полное представление о качестве контроля гликемии, наличии и тяжести осложнений сахарного диабета и ассоциированных состояний. Мочевая экскреция белков щелевой диафрагмы нефрина и подоцина определялась у репрезентативно отобранных пациентов и лиц контрольной группы. Включенные в контрольную группу лица соответствовали по демографическим характеристикам основной группе и не имели критериев исключения.

Во второй, экспериментальной, части исследования задействованы мыши *db/db* – одна из стандартных моделей сахарного диабета 2 типа. В данной модели проведена оценка выраженности структурных и функциональных признаков диабетической нефропатии с акцентом на подоцитопатию. Выявленные изменения подоцитов сопоставлены с показателями глюкозы и гликированных белков плазмы крови, параметрами композитного состава тела, экскреции альбумина с мочой, концентрациями инсулина и лептина плазмы. В рамках плацебо-контролируемого исследования, с включением гетерозиготного контроля, оценено воздействие ингибитора ДПП-4 линаглиптина на проявления подоцитопатии (ретракцию малых отростков, экспрессию нефрина) и выраженность биохимических и гормональных изменений у мышей *db/db*.

В работе применены наиболее современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторные исследования проведены на автоматических анализаторах, для ряда исследований применялся иммуноферментный и мультиплексный анализ с применением тест-систем известных производителей. Гистологические исследования проведены с помощью световой, электронной микроскопии и иммуногистохимии, с морфометрическим анализом. Использован метод МРТ для оценки композитного состава тела животных. Результаты, полученные благодаря примененным подходам и методам, формируют целостную картину и позволяют сформулировать ответы на вопросы, поставленные при планировании исследования.

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций

Корректность дизайна исследования, достаточное количество участников исследования в клинической части и лабораторных животных в экспериментальной части работы, использование современных методов исследования, соответствующих целям и задачам работы, корректность статистического анализа полученных данных позволяет дать заключение об обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

При планировании исследования был проведен предварительный расчет количества пациентов – участников исследования, численности контрольной группы и количества лабораторных животных в группах; выбор значений мощности и уровня значимости адекватный. При планировании клинической части исследования были предусмотрены в качестве групп сравнения как здоровые лица без нарушений углеводного обмена, ожирения и заболеваний почек, так и больные сахарным диабетом 2 типа без ХБП. Аналогично, в экспериментальной части исследования использовались как животные без сахарного диабета (мыши *db/+*), так и мыши с сахарным диабетом *db/db*, получавшие плацебо. При обработке результатов исследования были выбраны статистические методы, соответствующие поставленным цели и задачам.

Об обоснованности результатов, полученных в диссертационной работе, можно судить по количеству и уровню публикаций. Результаты изложены в 22 публикациях, в числе которых статьи в ведущих рецензируемых журналах по профилю проблемы («Сахарный диабет», «Терапевтический архив», “World Journal of Diabetes”, “Diabetes and Metabolic Syndrome” и др.). Результаты работы были представлены на крупнейших международных научных мероприятиях: конгрессах Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Американской диабетической ассоциации, Всероссийских конгрессах по эндокринологии и диабетологии.

Научная новизна результатов и положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании впервые дается полная клиническая и лабораторная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с наличием альбуминурии в сочетании со снижением фильтрационной функции почек и без такового, а также больных со снижением функции почек и нормальной альбуминурией. В полученных характеристиках содержатся демографические и антропометрические данные, особенности течения сахарного диабета 2 типа, наличие и тяжесть осложнений и ассоциированных состояний, сведения о применяемых лекарственных препаратах. С помощью статистического анализа большого клинического материала выделены факторы риска развития альбуминурического и

нормоальбинурического вариантов ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа. В работе впервые исследована экскреция с мочой белков щелевой диафрагмы подоцитов - нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами ХБП. Показана связь повышения экскреции данных маркеров с развитием альбинурических вариантов ХБП.

В экспериментальной части работы впервые получены сведения об ассоциации морфологических проявлений подоцитопатии с широким спектром гормонально-метаболических изменений у мышей линии *db/db*. Характеристика данной модели сахарного диабета 2 типа дополнена сведениями о динамике композитного состава тела, показателей липидного и пуринового обмена, содержании гликированных белков, данными о концентрациях гормонов энтеропанкреатической оси и жировой ткани. Сопоставлены структурные признаки подоцитопатии с гормональными, метаболическими изменениями, структурно-функциональными изменениями в почках. Показана ассоциация снижения экспрессии нефрина в клубочках с гипертрофией почек, выраженностью морфологических изменений подоцитов на ультраструктурном уровне и величиной экскреции альбумина с мочой.

Впервые изучено воздействие ингибитора ДПП-4 линаглиптина на подоцитопатию. Важным и новым результатом исследования является положение, согласно которому введение линаглиптина увеличивает гломерулярную экспрессию нефрина и уменьшает структурные изменения в подоцитах, что сочетается с уменьшением альбинурии и других структурных проявлений диабетической нефропатии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе результаты вносят существенный вклад в расширение представлений о механизмах формирования альбинурического и неальбинурического вариантов ХБП при сахарном диабете 2 типа, дополняют имеющиеся сведения о роли подоцитопатии в развитии альбинурических вариантов ХБП. В исследовании показаны связи проявлений подоцитопатии с гормональными и метаболическими изменениями, дано обоснование фармакологической коррекции подоцитопатии с помощью ингибиторов ДПП-4, установлены новые механизмы снижения альбинурии на фоне введения ингибитора ДПП-4 линаглиптина.

Работа имеет несомненное значение для практического здравоохранения. В реальной клинической практике могут использоваться данные о клинических особенностях и факторах риска разных вариантов ХБП, диагностическом значении мочевой экскреции нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом 2 типа. Данные о нефропротективном эффекте линаглиптина следует учитывать при выборе тактики сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом и повышенной экскрецией альбумина с мочой.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация имеет общепринятую структуру и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, описание собственных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала). Работа изложена на 173 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 292 источника, из них 52 отечественных и 240 зарубежных. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования по теме работы, важнейшие российские и международные стандарты и рекомендации.

Глава 1 суммирует актуальные сведения литературы по изучаемой проблеме. Автор приводит актуальные данные о вариантах течения ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа, сведения о роли подоцитов в патогенезе диабетической нефропатии, а также обобщает результаты клинических и экспериментальных исследований ингибиторов ДПП-4 при диабетической нефропатии. Обзор свидетельствует о глубокой проработке автором литературного материала, выявляет нерешенные аспекты проблемы.

Полнота клинической характеристики и данных о методах исследования в главе 2 позволяет судить о высокой достоверности проведенных исследований. Методы исследования и статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы.

В главе 3 имеется четыре подраздела, каждый из которых последовательно описывает результаты клинико-экспериментального исследования. Каждый подраздел соответствует поставленной задаче и обосновывает соответствующее положение, выносимое на защиту. Первичные результаты, полученные в исследовании, подвергнуты корректной статистической обработке с последующей убедительной и демонстративной интерпретацией данных.

Обсуждение результатов исследования проведено в обычном для диссертационных исследований стиле. В этой главе автор приводит сопоставление полученных в исследовании результатов с уже имеющимися данными, рассуждает о механизмах и следствиях выявленных изменений, указывает на ограничения исследования и его перспективы.

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

Работа структурно строго выдержана, написана хорошим языком в научно-деловом стиле, легко и с интересом читается. Рисунки и таблицы удачно дополняют текст диссертации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

В качестве замечания следует отметить отсутствие в дизайне регистрации частоты предшествующих острых почечных повреждений у

участников исследования. Данная информация могла бы дать дополнительную информацию о характере течения и механизмах формирования разных вариантов течения ХБП. Кроме того, в качестве критериев исключения не указано наличие острого почечного повреждения на момент включения в исследование, либо, например, в предшествующие 3 месяца до включения.

Кроме того, в порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Одним из признаков прогрессирования диабетической нефропатии является подоцитопения – снижение количества подоцитов, которые синтезируют нефрин и подоцин. В этой связи, насколько корректна интерпретация низких значений экскреции нефрина и подоцина с мочой при варианте ХБП с нормальной альбуминурией как признака менее выраженных изменений подоцитов?

2. В работе показаны благоприятные эффекты линаглиптина на структуру подоцитов, экскрецию альбумина, при этом не зафиксировано снижение уровня креатинина плазмы, что согласуется с результатами клинических исследований. Чем, с Вашей точки зрения, объясняется влияние ингибитора ДПП-4 на альбуминурию и отсутствие влияния на функцию почек?

Данные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней

Диссертация А.И. Корбута «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции», выполненная под руководством д.м.н., проф. РАН В.В. Климонтова и при научном консультировании д.б.н., проф. Н.П. Бгатовой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи выявления факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, у больных сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами течения ХБП, в модели заболевания у мышей линии *db/db*, и определения возможности коррекции подоцитопатии ингибитором ДПП-4 линаглиптином. Полученные результаты имеют существенное значение для эндокринологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов работа соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Корбут Антон

Иванович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.02 – Эндокринология), профессор
Валеева Фарида Вадутовна

Подпись д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Валеевой Фариды Вадутовны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор
Муштафин Ильшат Ганиевич



Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел.: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazan-gmu.ru
Сайт: <https://kazan-gmu.ru/>

«16» марта 2021 г.