

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук (специальность 14.01.02 –
Эндокринология) профессора Марковой Татьяны Николаевны
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

Диссертационная работа Корбута Антона Ивановича «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции», соответствует научному направлению и паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Оценка представленной диссертации с позиции актуальности избранной темы, степени обоснованности полученных результатов, их достоверности и научной новизны, а также соответствия критериям, утвержденным Положением о порядке присуждения ученых степеней, дает основание для нижеследующего положительного заключения, с учетом ряда замечаний как основы дискуссии при защите диссертации.

Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) 2 типа – грозный медицинский, социальный и экономический вызов для населения большинства стран мира. В России, как и в других экономически развитых странах, развернулась эпидемия СД. По данным федерального регистра, общее число зарегистрированных больных СД в России превысило 4 млн. человек, около 95% всех случаев заболевания приходится на диабет 2 типа. Хроническая болезнь почек (ХБП) – одно из наиболее частых и опасных осложнений СД, которое ускоряет развитие других сосудистых поражений, снижает качество жизни и увеличивает смертность. В последние годы произошли очевидные сдвиги в течении ХБП на фоне СД, особенно заметные при СД 2 типа (увеличение распространенности неальбуминурического варианта), появились принципиально новые возможности в профилактике и лечении (ингибиторы реабсорбции глюкозы; терапия, основанная на инкретинах). В числе важнейших задач - изучение патоморфоза ХБП на фоне СД, разработка новых подходов к стратификации рисков, а также изучение механизмов влияния новых классов сахароснижающих препаратов на почки. Этим вопросам посвящено

диссертационное исследование А.И. Корбута, актуальность которого не вызывает сомнений.

Общая характеристика методологии и методов исследования

Работа представляет собой клинико-экспериментальное исследование. Логическим центром исследования является изучение признаков повреждения подоцитов – наиболее дифференцированных клеток почек, важнейшего компонента почечного фильтра. При этом как в клинической, так и в экспериментальной части исследования повреждение подоцитов сопоставляется с большим количеством метаболических параметров и другими признаками вовлечения почек в патологический процесс, что позволило автору определить связь подоцитопатии с другими аспектами патогенеза СД и ХБП.

Результаты клинической и экспериментальной части исследования дополняют друг друга, что придает работе А.И. Корбута внутреннюю целостность и логичность. Клиническая часть исследования выполнена на большом фактическом материале. Отобрав в соответствии с заданными критериями включения/исключения 360 пациентов с длительным СД из институтской базы данных, автор сформировал 4 группы пациентов, различных по феноменологии поражения почек. Это позволило дать детальную характеристику разных вариантов течения ХБП (с изолированной альбуминурией, с изолированным снижением скорости клубочковой фильтрации и с сочетанием обоих признаков), а также определить мочевую экскрецию подоцитарных белков при каждом из этих вариантов.

В экспериментальной части исследования использованы мыши линии *db/db* – хорошо известная специалистам генетическая модель СД 2 типа. Данный фрагмент работы также отличает четкий дизайн с наличием опытной группы животных (линаглиптин), группы плацебо и группы сравнения (мыши *db/+* без ожирения и СД). Выбор модели, сроков эксперимента, дозы и способа введения препарата опирается на данные предыдущих исследований, выполненных в этом направлении, хорошо обоснован в диссертации. Автором детально описаны изменения массы тела, композитного состава тела, метаболические и гормональные изменения у контрольных и опытных животных, что не оставляет сомнений в адекватности использованной модели и качестве проведенного эксперимента. В экспериментальной части работы существенную роль играют морфологические исследования: здесь дана количественная характеристика ультраструктурных изменений подоцитов, экспрессии нефрина, в сопоставлении с анализом классических признаков диабетической нефропатии (экспансия мезангиума, изменения базальных

мембран). Выявленные изменения сопоставлены с выраженностью гипергликемии, ожирения, альбуминурии, гиперинсулинемии и гиперлептинемии; проведена оценка влияния линаглиптина на выраженность структурных признаков подоцитопатии, содержание нефрина в клубочках.

Несомненным достоинством работы является привлечение широкого спектра современных лабораторных и инструментальных методов исследования, включая мультиплексный анализ, ИФА, иммуногистохимическое исследование, электронную микроскопию и МРТ. Следует подчеркнуть, что исследование выполнено в условиях федерального исследовательского центра, с привлечением возможностей академической клиники и SPF-вивария. Это позволило провести и клиническое обследование больных, и работу с лабораторными животными на уровне самых современных стандартов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц в основной и контрольной группах в клинической части исследования, достаточном количестве лабораторных животных в экспериментальной части работы, применении современных методов исследования и статистического анализа полученных данных. Количество пациентов и лабораторных животных в группах соответствует необходимым значениям, предварительно рассчитанным с учетом достаточных значений мощности и уровня значимости. В работе использованы дисперсионный, корреляционный анализ, логистическая регрессия. Для каждого фактора риска рассчитаны значения отношения шансов, 95% доверительного интервала и значения p . Выбор статистических критериев соответствует цели и задачам исследования, характеру распределения и типам данных. При изложении результатов в каждом случае указаны примененные статистические процедуры.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных данных.

Научная новизна исследования

Как в клиническом, так и в экспериментальной фрагменте работы получены новые данные, раскрывающие значимость вовлечения подоцитов в

формирование поражения почек при СД 2 типа. В работе впервые показано, что нормоальбуминурический вариант ХБП у больных СД 2 типа ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, длительностью сахарного диабета более 15 лет, приемом диуретиков. В качестве факторов риска альбуминурии без снижения скорости клубочковой фильтрации идентифицированы мужской пол, значение индекса «талия-бедро» >1 и величина HbA1c $>8\%$. Факторами риска альбуминурического варианта ХБП оказались длительность СД >15 лет, использование блокаторов медленных кальциевых каналов. Полученные данные, ввиду их очевидного клинического значения, нуждаются в проверке в проспективных исследованиях. Особенного внимания заслуживает роль приема диуретиков и антагонистов кальция как факторов риска ХБП.

Автором определены факторы, влияющие на экскрецию белков подоцитов – нефрина и подоцина у больных СД 2 типа с разными вариантами течения ХБП. Установлено, что повышение альбуминурии у больных СД 2 типа и у мышей db/db с СД ассоциировано с признаками повреждения подоцитов. Обнаружено, что уменьшение гломерулярной экспрессии нефрина ассоциировано с почечной гипертрофией, морфологическими проявлениями подоцитопатии и увеличением альбуминурии. Впервые установлен эффект ингибитора ДПП-4 линаглиптина на гломерулярную экспрессию нефрина и ретракцию малых отростков подоцитов. Убедительно показано, что проективный эффект препарата на подоциты не связан с сахароснижающим действием препарата и реализуется даже в условиях гипергликемии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в оценке вклада подоцитопатии в развитие альбуминурических вариантов ХБП при СД 2 типа, идентификации факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, разработке нового подхода к коррекции подоцитопатии с использованием ингибитора ДПП-4 линаглиптина.

В работе проведено уточнение взаимосвязей изменений подоцитов с гломерулярной экспрессией нефрина и другими структурными параметрами диабетической нефропатии. Дана подробная характеристика мышей db/db, которые используются в качестве одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей СД 2 типа, содержащая сведения о динамике композитного состава тела и гормональных изменений. В работе уточнены механизмы антиальбуминурического эффекта ингибиторов ДПП-4 при сахарном диабете, при этом учтен эффект препарата на экспрессию нефрина в почечных клубочках.

Практическая значимость работы заключается в выделении факторов риска и маркеров разных вариантов течения ХБП у больных СД 2 типа, обосновании возможности использования ингибитора ДПП-4 линаглиптина для коррекции подоцитопатии у этих больных. Результаты исследования могут быть использованы для выявления групп высокого риска, дифференцированного прогноза, лечения и профилактики различных вариантов ХБП у больных СД 2 типа.

Рекомендации по использованию материалов диссертации

Данные диссертационного исследования о роли повреждения подоцитов в развитии ХБП, факторах риска различных вариантов ХБП, антиальбуминурическом эффекте ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа должны быть известны максимально широкому кругу специалистов. Основные положения диссертации следует широко внедрять в процесс подготовки клинических ординаторов, а также профессиональной переподготовки врачей по специальностям «эндокринология», «нефрология», «терапия».

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 173 страницах машинописного текста. Изложению методов и результатов собственных исследований предпослан аналитический обзор литературы. Автор цитирует наиболее важные работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, преимущественно последних лет издания. Список литературы содержит 292 источника. Информация о дизайне и методах исследования дает достаточно полное представление о ходе работы. Изложение результатов собственных исследований последовательно, сопровождается «твердыми» статистическими данными, иллюстративный материал включает 10 таблиц и 25 рисунков. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации.

Все материалы диссертации представлены в опубликованных работах. Следует отметить высокий уровень публикаций, имеются публикации в журналах первого-второго квартиля по импакт-фактору Web of Science. Результаты работы известны специалистам, они неоднократно обсуждались на международных конгрессах и конференциях.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие механизмы, на Ваш взгляд, могут лежать в основе неблагоприятного эффекта диуретиков и антагонистов кальция на течение ХБП у больных СД? Различаются ли представители данных классов по влиянию на почки?

2. При сопоставлении факторов риска альбуминурического и нормоальбуминурического вариантов ХБП и мочевой экскреции нефрина и подоцина в пределах верхнего квартиля, определенных с помощью логистического регрессионного анализа (таблицы 3.1.3 и 3.2.6) выявляются некоторые несовпадения. Так, женский пол, являющийся защитным фактором для альбуминурии без снижения фильтрационной функции, является одним из факторов риска экскреции нефрина с мочой в пределах верхнего квартиля. Чем может быть обусловлено данное несоответствие?

3. Насколько обоснована рекомендация дополнительно включать в схему сахароснижающей терапии ингибитор ДПП-4 линаглиптин при альбуминурическом варианте ХБП у больных СД 2 типа?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Антона Ивановича Корбута «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова, при научном консультировании доктора биологических наук, профессора Н.П. Бгатовой, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи выявления факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, при СД 2 типа и определения возможности коррекции повреждения подоцитов ингибитором ДПП-4 линаглиптином, что имеет 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 постановления 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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук (специальность 14.01.02 – Эндокринология)
Маркова Татьяна Николаевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.Н. Марковой заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

«16» сентября 2021 г.



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г. Москва, Делегатская ул. д. 20, стр.1

Тел.: (495) 609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

Web: <https://www.msmsu.ru/>