

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России
член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.
Н.Г. Мокришева



«11» марта 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации
Корбута Антона Ивановича на тему «Повреждение подоцитов при
сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – Эндокринология**

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация А.И. Корбута «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции» посвящена актуальной в современной эндокринологии проблеме – выяснению механизмов развития, идентификации факторов риска, ранней диагностике и лечению хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) 2 типа.

Больные СД 2 типа и ХБП представляют собой неоднородную группу пациентов. Современные клинические и эпидемиологические исследования фиксируют изменение течения ХБП при СД 2 типа – увеличение числа больных со снижением почечной функции без увеличения экскреции альбумина с мочой. Механизмы, определяющие развитие того или иного варианта течения ХБП при СД 2 типа, во многом не ясны. Дисфункция (повреждение) подоцитов рассматривается как один из важнейших механизмов развития альбуминурии. В связи с этим, актуальной задачей является изучение роли структурно-функциональных изменений подоцитов в генезе различных вариантов течения ХБП.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) – класс сахароснижающих препаратов, перспективный с точки зрения нефропротекции. В клинических исследованиях зафиксирован антиальбуминурический эффект ингибиторов ДПП-4, не связанный с сахароснижающим действием. При этом конкретные механизмы антиальбуминурической активности ингибиторов ДПП-4 требуют изучения. В частности, представляет интерес оценка влияния препаратов данного класса на подоцитопатию.

В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования А.И. Корбута, целью которого стало выявление факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, у больных СД 2 типа с различными вариантами течения ХБП и в модели заболевания у мышшей линии *db/db*, определение возможностей коррекции подоцитопатии ингибитором ДПП-4 линаглиптином в эксперименте.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.02 – «Эндокринология», изучающей этиологию и патогенез СД 2 типа, диагностику, лечение и профилактику этого заболевания. Области исследования соответствуют п. 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции», и п. 6 «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями».

Диссертация выполнена в соответствии с государственным заданием по фундаментальным и поисковым научным исследованиям Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертация характеризуется несомненной научной новизной. В работе впервые проведена комплексная оценка факторов риска альбуминурических и нормоальбуминурических вариантов ХБП у больных СД 2 типа. Установлена значимость пола, возраста, длительности СД, качества гликемического контроля, индекса «талия-бедро», особенностью антигипертензивной терапии (прием диуретиков, блокаторов медленных кальциевых каналов) как факторов риска различных вариантов течения ХБП.

Впервые исследованы маркеры повреждения подоцитов при различных вариантах течения ХБП у больных СД 2 типа. Установлено, что развитие альбуминурических вариантов ХБП ассоциировано с увеличением мочевой экскреции подоцитарных белков – нефрина и подоцина. Идентифицированы клинические и лабораторные параметры, ассоциированные с изменениями нефринурии и подоцинурии.

Впервые изучены взаимосвязи подоцитопатии с изменениями композитного состава тела, углеводного и липидного обмена, концентрацией гормонов энтеропанкреатической оси и жировой ткани у мышей *db/db* с генетически детерминированным ожирением и СД 2 типа. Дополнена характеристика данной экспериментальной модели с учетом динамики композитного состава тела, гормонов энтеропанкреатической оси (уровня инсулина, грелина) и гормонов жировой ткани (лептина, резистина, PAI-1). Установлено, что структурно-функциональные изменения в почках у мышей соответствуют альбуминурическому варианту ХБП.

Определены взаимосвязи структурных характеристик подоцитопатии с параметрами композитного состава тела, уровнем гликированных белков и гормонов в плазме крови, липидным спектром, альбуминурией и уровнем креатинина. Выявлено, что выраженность изменений малых отростков подоцитов ассоциирована с увеличением массы почек, объема мезангиума клубочков и толщины гломерулярной базальной мембраны, соотношением «альбумин/креатинин мочи», снижением доли безжировой массы тела, гиперинсулинемией и гиперхолестеринемией. Обнаружено, что уменьшение гломерулярной экспрессии нефрина ассоциировано с гипертрофией почек, морфологическими проявлениями подоцитопатии и ростом альбуминурии.

Впервые определено влияние ингибитора ДПП-4 линаглиптина на экспрессию нефрина в почечных клубочках и проявления подоцитопатии. В плацебо-контролируемом исследовании установлено, что введение линаглиптина мышам *db/db* в дозе 10 мг/кг массы тела с 8-ю по 16-ю неделю жизни увеличивает гломерулярную экспрессию нефрина и уменьшает ретракцию малых отростков подоцитов. Уменьшение проявлений подоцитопатии и увеличение гломерулярной экспрессии нефрина ассоциированы с уменьшением выраженности гипертрофии почек, снижением экспансии мезангиума и уменьшением экскреции альбумина с мочой.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в оценке вклада подоцитопатии в развитие альбуминурических вариантов ХБП при СД 2 типа, идентификации факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, и в разработке нового подхода к коррекции подоцитопатии с использованием ингибитора ДПП-4 линаглиптина. В работе А.И. Корбута проведена идентификация и ранжирование факторов риска вариантов течения ХБП у больных СД 2 типа. Уточнена значимость пола, возраста, качества контроля гликемии, абдоминального ожирения и характеристик гипотензивной терапии для развития альбуминурического и нормоальбуминурического варианта ХБП. Установлено, что формирование альбуминурических вариантов ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с дисфункцией подоцитов. В исследовании показан вклад гипергликемии и длительности сахарного диабета в формирование

дисфункции подоцитов при СД 2 типа. Уточнены взаимосвязи между изменениями подоцитов, гломерулярной экспрессией нефрина и другими структурными признаками диабетической нефропатии. Дополнена характеристика мышей *db/db* – одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей сахарного диабета 2 типа – данными по динамике композитного состава тела и гормональных изменений. Уточнены механизмы антиальбинурического эффекта ингибиторов ДПП-4 при СД с учетом эффекта на экспрессию нефрина.

Практическая значимость работы состоит в идентификации факторов риска различных вариантов ХБП у больных СД 2 типа, определении диагностической значимости мочевой экскреции подоцитарных белков (нефрина и подоцина) у больных СД 2 типа с различными вариантами ХБП, обосновании возможности использования ингибитора ДПП-4 линаглиптина с целью коррекции подоцитопатии. Полученные результаты могут быть использованы для идентификации групп высокого риска, персонификации прогноза и профилактики различных вариантов ХБП при СД 2 типа.

Личный вклад автора

Автор диссертации участвовал в разработке дизайна и формулировке цели и задач исследования, лично проводил клиническое обследование пациентов и экспериментальную работу с лабораторными животными, осуществлял специальные исследования и статистический анализ данных. Вклад автора в проведение исследования представляется достаточным.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационной работы могут послужить основой для оптимизации подходов к диагностике, персонифицированной оценке риска развития разных вариантов ХБП и дифференцированного подхода к выбору сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа.

Предложенный автором учет таких факторов риска как пол, возраст, длительность СД, прием диуретиков и дигидропиридиновых антагонистов кальция, а также учет альбинурии как дополнительного показателя к назначению ингибиторов ДПП-4 могут применяться в практическом здравоохранении. Мыши линии *db/db* могут использоваться в дальнейших фундаментальных исследованиях в качестве модели альбинурического варианта ХБП при ожирении и СД.

Результаты, полученные в данном исследовании, внедрены в образовательный процесс на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного национального исследовательского университета. Полученные результаты

также используются в работе эндокринологического и консультативного отделений клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

С учетом научной и практической значимости выполненного исследования, рекомендуется использовать выводы и практические рекомендации в работе отделений и центров, оказывающих специализированную и высокотехнологичную помощь больным СД 2 типа, а также в педагогическом процессе при обучении студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и аспирантов, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей. Данные о факторах риска альбуминурического и нормоальбуминурического вариантов ХБП у больных СД 2 типа, рекомендации по выбору сахароснижающей терапии могут быть использованы во врачебной практике эндокринологов, нефрологов, терапевтов.

Печатные работы

По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы. Четыре статьи опубликовано в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Десять работ опубликовано в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Материалы исследования включены в учебное пособие для студентов медицинских вузов «Хроническая болезнь почек при сахарном диабете» (Новосибирск, ИПЦ НГУ, 2020). Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация выполнена в классическом стиле, написана хорошим литературным языком, изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав, отражающих результаты собственного исследования, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована десятью рисунками и содержит 25 таблиц. Список литературы включает 292 источника, в т.ч. 52 – на русском языке, содержит актуальные работы по теме диссертации.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы конкретно. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Полученные данные основаны на большой выборке пациентов (360 человек) и экспериментальных животных. Несомненным достоинством работы является клинико-экспериментальный (трансляционный) характер. Используемые методы исследования современны, информативны, полностью соответствуют целям и задачам проведенного исследования. Применены адекватные и современные методы

статистической обработки результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности выводов.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, хорошо аргументированы. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

В целом, работа представляет собой завершённое диссертационное исследование, имеющее несомненное научно-практическое значение.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям диссертации, отражает все основные этапы работы и даёт четкое представление о выполненном исследовании. Автореферат диссертации составлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11–2011 и иными требованиями, предъявляемыми к оформлению и содержанию.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа оформлена в соответствии с требованиями п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, написана стилистически грамотно, читается легко. Разделы взаимосвязаны между собой. Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Заключение

Диссертация Корбута Антона Ивановича на тему «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции» является завершённым самостоятельным квалификационным научным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи выявления факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, у больных СД 2 типа с различными вариантами течения ХБП и в модели заболевания у мышей линии *db/db* и определения возможности коррекции подоцитопатии ингибитором ДПП-4 линаглиптином в эксперименте, что имеет теоретическое и практическое значение для эндокринологии.

По актуальности темы, объёму проведенных исследований, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической ценности работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, введенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, доктором медицинских наук Шамхаловой Миной Шамхаловной. Основные положения диссертации, автореферат и отзыв на диссертацию обсуждены на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России «11» марта 2021 г., протокол № 3.

Заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



д.м.н.
Шамхалова
Мина
Шамхаловна

Подпись д-ра мед. наук М.Ш. Шамхаловой заверяю
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России



д.м.н.
Л.К. Дзеранова

Дата:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11
Тел.: (499) 124-43-00
E-mail: post@endocrincentr.ru
сайт: <https://www.endocrincentr.ru/>