

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология), профессора кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бочкаревой Лейлы Азимовны «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени П.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности 3.1.19. — Эндокринология.

Актуальность избранной темы

Рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) в мире приобрел характер неинфекционной пандемии. Атеросклероз остается ведущей причиной осложнений и болезнью сердца и сосудов при сахарном диабете 2 типа. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных СД2 в 2-4 раза выше, чем в общей популяции. При этом в 80% случаев причиной смерти являются последствия атеросклеротического поражения сосудов. Патофизиологическая взаимосвязь между диабетом и сосудистыми осложнениями остается сложной и многофакторной. Механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 до конца не изучены, но, вероятно, связаны с токсическими эффектами, вызванными как гипергликемией, так и гиперлипидемией. В последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атерогенеза, где ключевая роль

принадлежит моноцитам/макрофагам, расширилось представление о патогенезе сахарного диабета 2 типа как провоспалительного состояния. Воспалительные процессы участвуют также в патогенезе микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. В связи с этим коррекция воспаления может влиять на течение диабета и его осложнений, а также прогрессирование атеросклероза. Представляется актуальным изучение влияния сахароснижающих препаратов на воспаление, толерантность иммунного ответа. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Бочкаревой Л.А., в которой в ходе эксперимента были получены новые знания и взаимосвязи между уровнем митохондриальных гетероплазмий, провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , MCP-1 и сердечно-сосудистыми факторами прогрессирования атеросклероза у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание заслуживает изучение влияния сахароснижающей терапии метформином пролонгированного действия и ингибиторами НГЛТ-2 на толерантность иммунного ответа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методологическом уровне с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Научные положения базируются на глубоком понимании темы, грамотно поставленных цели и задачах, достаточном количестве наблюдений. Автором был проведен тщательный отбор пациентов согласно критериям включения, проведены клинические, лабораторные, инструментальные исследования. Отдельное внимание заслуживает использование современных специальных методов исследования, включающих определение маркеров воспаления ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , MCP-1, а также молекулярно-генетическое исследование с определением уровня митохондриальных гетероплазмий. Обработка полученных результатов проводилась с использованием современных

статистических методов и программы SPSS 27.0 (SPSS, США). Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации логичны, следуют из полученных автором результатов и соответствуют полностью поставленным цели и задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством набранных пациентов, отвечающих критериям включения, использованием современных лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования и анализа.

В ходе исследования Бочкаревой Л.А. выявлено влияние сахароснижающих препаратов (пролонгированного метформина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина) на провоспалительную активацию и толерантность иммунного ответа моноцитов у пациентов с впервые выявленным СД2. Было продемонстрировано достоверное снижение базальной секреции ИЛ-1 β в первичной культуре моноцитов на фоне приема метформина пролонгированного действия, достоверное снижение базальной секреции ФНО- α в первичной культуре моноцитов на фоне приема всех исследованных препаратов, повторно стимулированной секреции ФНО- α на фоне приема метформина. На фоне приема дапаглифлозина и метформина пролонгированного действия автором впервые выявлена толерантность иммунного ответа, что свидетельствует об уменьшении воспаления, в отличие от эмпаглифлозина, на фоне приема которого через 3 месяца, сохраняется нарушение толерантности иммунного ответа.

Впервые показано, что терапия метформином коррелирует с положительной динамикой ТИМС ОСа, а также отмечается значимое уменьшение ТИМС ОСа на фоне терапии эмпаглифлозином и достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 0,6 % ($p=0,040$) на фоне терапии дапаглифлозином.

Таким образом раннее назначение метформина пролонгированного действия, ингибиторов НГЛТ-2 при впервые выявленном сахарном диабете 2 типа приводит к уменьшению воспаления и улучшению прогнозов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Бочкаревой Л.А. представляют значительный научный интерес, поскольку расширяют понимание роли воспаления, толерантности иммунного ответа, гетероплазмии мутации митохондриального генома в патогенезе СД2 и атеросклероза.

Важное практическое значение имеет изучение влияния сахароснижающих препаратов на провоспалительную активацию моноцитов/макрофагов, толерантность иммунного ответа у пациентов с впервые выявленным СД2. В ходе исследования выявлены корреляционные взаимосвязи между провоспалительными цитокинами и клинико-лабораторными показателями прогрессирования атеросклероза (ИМТ, триглицериды, холестерин, ТИМС ОСА), что несомненно важно для профилактики осложнений и улучшения прогнозов пациентов с СД2.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Бочкаревой Л.А. по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5. «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные

научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в базе данных RSCI, 3 иные публикации по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Основные положения диссертации были представлены и доложены на научно-практической конференции «Эндокринология: вызовы 21 века» (Москва, 18.10.2023 г); XX Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы 2024» (Москва, 30.03.2024 г.), на ежегодных международных конгрессах European Atherosclerosis Society (Милан, Италия, 2022 г.) и European Atherosclerosis Society (Мангейм, Германия, 2023 г.).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа выстроена по классическому плану на 115 страницах, включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условные обозначения, список литературы. Автор для наглядности использует в диссертации 13 таблиц и 13 иллюстраций. Список литературы включает 205 источников: 11 отечественных и 194 зарубежных.

Глава «Введение» полностью и подробно актуализируют изучаемую проблему, степень разработанности темы, научную новизну, что находит отражение в грамотно установленных цели, задачах, положениях, выносимых на защиту, методы и методология. Автором правильно отражена практическая и научная значимость проведенной работы, соответствие диссертации паспорту научной специальности, отражены публикации по теме диссертации.

В главе «Обзор литературы» автором проведен анализ современной литературы, в полной мере отражающий поставленную проблему, представлены сведения о патогенезе воспаления, роли нарушения толерантности иммунного ответа и мутациях митохондриальной ДНК в

прогрессировании атеросклероза и развитии сахарного диабета и его осложнений. Автором подробно изложена роль моноцитов/макрофагов, провоспалительных цитокинов, влияние сахароснижающей терапии на провоспалительный и противовоспалительный пути активации моноцитов/макрофагов при сахарном диабете 2 типа.

В главе «Материалы и методы» Бочкаревой Л.А. представлен дизайн исследования, подробно отражены характеристики исследуемых пациентов согласно группам. Автор подробно описывает методы диагностики, большое внимание уделяя специальным методам диагностики провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , MCP-1, гетероплазмий мутаций митохондриальной ДНК m.1555A>G, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.13513G>A, m.14459G>A, m.14846G>A и m.15059G>A. Для обработки полученных результатов Бочкаревой Л.А. использовались современные статистические методы анализа с помощью современной программы SPSS 27.0 (SPSS, США).

Результаты, полученные в ходе эксперимента, логично и подробно изложены в главе «Результаты исследования». В каждой подглаве автор поэтапно отражает каждую исследуемую область (исследование провоспалительной активации моноцитов, митохондриальных гетероплазмий, влияние метформина пролонгированного действия, дапаглифлозина, эмпаглифлозина на клинико-лабораторные показатели, провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α , вЧСРБ, фракцию выброса).

Глава «Обсуждение результатов» посвящена подведению итогов, сравнению полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, необходимости продолжения научных изысканий для углубления знаний и формирования новых подходов для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа. Выводы соответствуют полностью поставленным целям и задачам. Практические рекомендации логически следуют из полученных в ходе работы результатов. Список литературы оформлен согласно требованиям оформления диссертационных работ.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами диссертационной работы Бочкаревой Л.А. несомненно являются актуальность выбранной темы, использование современных методов исследования, грамотная статистическая обработка результатов и практической значимостью.

Значимых недостатков в оформлении, содержании диссертации, влияющих на логичность и достоверность результатов, не имеется.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. Какова роль гликемического контроля в динамику хронического вялотекущего воспаления и толерантности иммунного ответа на фоне терапии сахароснижающих препаратов: метформина пролонгированного действия и ингибиторов НГЛТ-2 (дапаглифлозина и эмпаглифлозина)?

2. Могут ли полученные Вами данные о плейотропных эффектах влияния на провоспалительные цитокины/хемокины ингибиторов НГЛТ-2, быть использованы на стадии предиабета?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бочкаревой Лейлы Азимовны на тему «Противовоспалительные эффекты метформина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на динамику атеросклеротических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучения воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов/макрофагов и динамики клинико-метаболических параметров у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии сахароснижающими препаратами (метформином пролонгированного действия, ингибиторами НГЛТ-2),

имеющей существенное значение для специальности 3.1.19. Эндокринология, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692 Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бочкарева Лейла Азимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры терапии с курсами
эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.19. Эндокринология),
профессор

Суплотова Людмила Александровна

Согласна на обработку моих персональных данных
« 18 » 07 2025 г.

Суплотова Людмила Александровна

Подпись доктора медицинских наук Супловой Л.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент

Платицына Светлана Владимировна

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54
Телефон: +7(3452) 20-21-97; E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
Web-сайт: <https://www.tyumsmu.ru>