

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.126.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 04.03.2021 г. № 198

О присуждении Склянику Игорю Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Ремиссия сахарного диабета 2 типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы» по специальности 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 18.12.20 г. № 196/1 диссертационным советом Д 208.126.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851

Соискатель Скляник Игорь Александрович, 1991 года рождения, в 2014 году окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «лечебное дело» (диплом №107718 0242490).

В 2014-2016 гг. проходил обучение в клинической ординатуре ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (ныне – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по специальности «Эндокринология».

Освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, год окончания – 2019 г.

С 2018 года по настоящее время работает научным сотрудником лаборатории клэмп-технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе лаборатории клэмп-технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Шестакова Марина Владимировна – доктор медицинский наук, профессор, академик РАН, Заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Научный консультант – Яшков Юрий Иванович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель службы «Хирургия ожирения» АО «Центр эндохирургии и литотрипсии».

Официальные оппоненты:

- Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Демидовой Т.Ю. были обсуждены следующие вопросы:

1. В группе пациентов медикаментозной терапии уровень инсулинорезистентности по клэмп-тесту остался неизменным, несмотря на значимое снижение индекса массы тела. Как Вы это можете объяснить?

Исходно в данной группе 63% пациентов принимали метформин. И, хоть мы старались его отменять за день-два до клэмпа, конечно, некоторый эффект оставался. В том числе это могло повлиять на увеличение М-индекса. Через 9 месяцев лишь 27% пациентов принимали метформин, то есть его эффект на инсулинорезистентность значимо снизился. Но при этом снижение массы тела дало положительный эффект на уровень инсулинорезистентности. То есть ушел медикаментозный эффект и добавился эффект от снижения массы тела. Возможно, поэтому общий уровень инсулинорезистентности остался фактически прежним.

2. В обзорной части Вашей диссертационной работы приведены сведения о нескольких моделях прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрических операций. Как Вы считаете, можно ли использовать полученные в настоящей работе данные для модификации существующих моделей или создания новых?

Существующие модели достаточно просты в клиническом использовании. Разные модели немного отличаются, но в целом все включают достаточно простые антропометрические или клинические данные – возраст, ИМТ, наличие инсулинотерапии, длительность диабета. В шкалу ABCD входит ещё С-пептид. В нашей работе предиктором явился М-индекс, показатель клэмп-теста. К сожалению, клэмп – слишком громоздкое и дорогое исследование, чтобы

рекомендовать включить М-индекс в общепринятые модели. Между тем, возможно, в сомнительных случаях, когда мы по шкалам получаем пограничные результаты, можно будет подумать об использовании клэмп-теста.

В рамках дискуссии в отзыве Марковой Т.Н. были обсуждены следующие вопросы:

1. Диссертация посвящена изучению изменения гормонов инкретинового ряда в ходе снижения массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа, однако не менее 40% больных получали инкретиномиметики – ингибиторы ДПП-4, могло ли это сказаться на результатах исследования?

В первую очередь, следует отметить, что препараты группы ингибиторов ДПП-4 оказывают несколько менее выраженное влияние на уровень ГПП-1 в крови, нежели группа препаратов агонистов рецепторов ГПП-1. Кроме того, как и в случае с метформином, мы старались за день до исследования (клэмп-тест или тест со смешанной пищевой нагрузкой) отменять препараты, что снижало влияние на результат. При этом как в группе бариатрии, так и в группе лираглутида было практически одинаковое процентное соотношение пациентов, принимающих ингибиторы ДПП-4, около 40%, поэтому сами по себе группы в данном аспекте были сравнимы.

2. Зафиксированы ли побочные явления в группах хирургического лечения и медикаментозного лечения? Если да, то какие?

В группах как хирургического, так и медикаментозного влияния были зафиксированы нежелательные явления. Их оценка не входила в план нашего исследования, но это были осложнения диспептического характера, в группе бариатрии они были более выражены, однако все побочные явления носили транзиторный характер.

3. Чем можно объяснить отсутствие значимых отличий в метаболических эффектах представленных трёх видов бариатрических операций (продольная резекция желудка, гастрощунтирование, балиопанкреатической шунтирование)?

Очевидно, что механизмы комбинированных операций и исключительно рестриктивных отличаются. И в подавляющем большинстве исследований комбинированные операции показывают более выраженные метаболические эффекты. Между тем в литературе встречаются данные, что операции могут быть сопоставимы между собой. Так, в апреле 2020 года в International Journal of Surgery вышел мета-анализ Han Y, сравнивающий гастрошунтирование и слив, согласно которому данные операции сравнимы между собой как в некоторых нерандомизированных исследованиях, так и в рандомизированных. Кроме того, сопоставимость операций облегчила дальнейший анализ, потому что если бы группы были не сопоставимы между собой, достаточно сложно было бы сравнивать общую хирургическую группу с группой лираглутида.

4. Почему в динамике после проведения бариатрических операций НОМА- β не изменяется, тогда как достоверно и существенно увеличивается на медикаментозной терапии?

В формуле НОМА- β в числителе находится базальная секреция инсулина, в знаменателе глюкоза натощак. Ну и дополняющие коэффициенты. У пациентов группы бариатрии изначально в числителе была гиперинсулинемия и в знаменателе высокое значение гликемии натощак. После операции в числителе снизилась инсулинорезистентность, снизился инсулин и в знаменателе нормализовалась глюкоза. То есть снизились и числитель, и знаменатель. Соответственно, НОМА-бета осталась неизменной. При этом сомневаться в том, что после операции возрастает секреторная активность бета-клеток, не приходится – возрастают как индекс инсулиногенности, так и дельта инсулина между 30 и 0 точками теста.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором кафедры эндокринологии института клинической медицины им. Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) Недосуговой Людмилой Викторовной, указала, что диссертация Скляника Игоря Александровича «Ремиссия сахарного диабета 2 типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором работ изложены выводы о механизмах достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрических вмешательств и медикаментозного лечения. Результаты проведенных исследований имеют большую научную и практическую значимость и могут быть широко внедрены в практическое здравоохранение с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам с СД 2 типа.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме ремиссии СД 2 типа и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Соискателем опубликованы статьи в журналах, тезисы всероссийских конференций и конференций с международным участием, авторский вклад в которые составляет не менее 50%, автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени. Общий объем научных изданий составляет 1,5 печатных лиса, наиболее значимыми работами являются:

1. **Скляник И.А.**, Шестакова Е.А., Юрасов А.В., Яшков Ю.И., Шестакова М.В. Возможность достижения нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: сравнение медикаментозного и хирургического методов лечения // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №10. – С. 34-38

2. **Sklyanik I**, Shestakova E, Panevina A, Nikankina L, Shestakova M. Role of proglucagon family hormones in augmentation of first phase insulin secretion after gastric bypass and sleeve gastrectomy // Diabetologia. 2019;62(Suppl 1):244-245

3. Шестакова Е.А., **Скляник И.А.**, Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения — с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т.73 – №5 – С. 344-353

4. Шестакова М.В., **Скляник И.А.**, Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. - №10. – С. 4-11.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Салухова Владимира Владимировича, доктора медицинских наук, доцента, начальника 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), нештатного главного эндокринолога Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;

2. Климонтова Вадима Валерьевича, доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя руководителя филиала по научной работе, заведующего лабораторией эндокринологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

3. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Скляника Игоря Александровича.

В рамках дискуссии в отзыве на автореферат Салухова В.В. были обсуждены следующие вопросы:

1. Чем объясняется снижение гиперинсулинемии через 1 мес после проведения БО в отсутствие снижения инсулинорезистентности?

Вероятнее всего, ключевую роль в снижении гиперинсулинемии играют 2 фактора – во-первых, происходит значимое снижение массы тела пациентов, объема жировой ткани, что влечет за собой уменьшение потребности в усвоении глюкозы организмом в целом и, соответственно, снижении секреции инсулина. Плюс ко всему, в первый месяц после операции, в первые недели происходит резкое снижение количества углеводосодержащей пищи, что также влечет за собой снижение потребности в инсулине.

2. Почему значимое снижение общей жировой массы и количества висцерального жира в группе МТ не сопровождалось снижением ИР по клэмп-тесту через 6-9 мес?

Значимое снижение жировой массы, как и в случае роста М-индекса, произошло именно в первые полгода, после чего снижение замедлилось, как и рост М-индекса замедлился. Так что в целом жировая масса и висцеральный жир коррелировали с М-индексом.

3. Была ли разница во влиянии на общий процент мышечной ткани в группах БО и МТ?

Оценка мышечной массы не входила в план нашего исследования, однако, как и в случае с общим весом, жировой массой – влияние на мышечную массу более значимо в группе бариатрии.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Демидовой Татьяны Юльевны являются следующие:

1. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Коррекция инсулинорезистентности – эффективный путь управления сахарным диабетом 2-го типа и другими компонентами метаболического синдрома // *Лечебное дело.* – 2020. - № 2. С. 6-15

2. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения // *Доктор.Ру.* – 2020. – Т. 19. - № 2. С. 6-12

3. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* – 2019. – Т. 3. - №10-2. – С. 116-122

4. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Стельмах М.В., Дэпюи Т.И. Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2016. - № 2(15). – С. 38-50.

5. Демидова Т.Ю., Стельмах М.В. Современные возможности и дальнейшие перспективы фармакотерапии ожирения // *Терапия.* – 2016. - №4(8). – С. 24-33.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Марковой Татьяны Николаевны являются следующие:

1. Маркова Т.Н. Ожирение и ассоциированные заболевания. Современные возможности профилактики и лечения в условиях реальной клинической практики // *Фарматека*. – 2019 – Т. 26. - № 4. – С. 122-127

2. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. - №7. – С. 76-83.

3. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. - № 6. – С. 454-460

4. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Доктор.Ру*. – 2016. - № 3(120). – С. 55-58.

5. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // *Проблемы эндокринологии*. – 2017. – Т. 63. - №6. – С. 385-391.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

1. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Сахарный диабет и ожирение. Роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – №4. – С. 293-300.

2. Недосугова Л.В., Петунина Н.А. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15. – №22. – С. 42.47.

3. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т. 15. – №1. – С. 3-11.

4. Романцова Т.И., Островская Е.В., Герасимов А.Н., Новоселова Т.Е., Новикова О.В., Валиулина Д.С. Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением // *Альманах клинической медицины*. – 2018. – Т. 46. – № 3. – С. 212-221.

5. Берковская М.А., Кушханашхова Д.А., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после бариатрических операций и роль восполнения дефицита витамина d в профилактике и лечении послеоперационных костно-метаболических нарушений // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 73-81.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция диагностики и лечения пациентов с выраженным абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа;

предложены новые подходы к коррекции сахароснижающей терапии после проведения бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;

доказан вклад изменения инсулинорезистентности, а также уровня гормонов инкретинового ряда в достижение ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрических операций;

введены новые представления об изменении уровня инсулинорезистентности после проведения бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в особенности в первый месяц после вмешательства;

доказано, что бариатрическая хирургия имеет более выраженные метаболические и гормональные эффекты, чем медикаментозная терапия лираглутидом 3,0 мг в сутки, однако частота достижения ремиссии к 9 месяцу сопоставима в обеих группах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, которые значимо расширяют знания о метаболических и гормональных механизмах достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа с выраженным ожирением после проведения бариатрических операций;

определены прогностические факторы наступления ранней ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрических операций на основании использования «золотого стандарта» - гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста;

раскрыты проблемы терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов с выраженным ожирением, связанные с выбором консервативного или хирургического метода лечения;

изучены механизмы влияния различных видов бариатрических операций (билиопанкреатическое шунтирование, гастрощунтирование, продольная резекция желудка) на метаболические и гормональные показатели в периоде до года после хирургического лечения;

изложена концепция о влиянии исходного уровня эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 на возможность достижения нормогликемии при назначении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации:

созданы и успешно внедрены в практическое здравоохранение протоколы отмены сахароснижающей терапии после проведения бариатрических операций на основании этапности «включения» механизмов нормализации углеводного обмена после хирургических вмешательств;

определены возможные направления дальнейшей работы для более детального изучения механизмов ремиссии сахарного диабета 2 типа

представлены методические рекомендации использования эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, а также определения эндогенного уровня глюкагоноподобного пептида-1 для прогнозирования нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после проведения бариатрических операций и назначения лираглутида 3,0 мг соответственно.

Диссертационная работа Скляника И.А. может служить основой для дальнейших научных исследований в области изучения метаболических и гормональных эффектов бариатрической хирургии применения арГПП-1 лираглутида в дозе 3,0мг.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений и клинических групп, включенных в работу, проведением лабораторных исследований в сертифицированной лаборатории, а также использованием современных методов статистической обработки медицинских данных.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах проведения исследования: планировании, сборе клинического материала, проведении эугликемических гиперинсулинемических клэмп-тестов, лечении пациентов, ведении базы данных, систематизации, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов работы. Соискателем были подготовлены материалы для публикации основных положений диссертационной работы. Автор диссертации лично представлял результаты диссертационного исследования на российских и международных научных конференциях.

В диссертации Скляника Игоря Александровича на тему «Ремиссия сахарного диабета 2 типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением 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 присуждении ученых степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы – изучению возможности достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрических операций и с помощью медикаментозного лечения лираглутидом 3,0 мг в сутки, что имеет существенное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют

