

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр
фундаментальной
и трансляционной медицины»
(ФИЦ ФТМ)**

Тимакова ул., д. 2, Новосибирск, 630117

Тел./факс (383) 333-65-37

E-mail: director@centercem.ru

[http:// www.frcftm.ru](http://www.frcftm.ru)

ОКПО 49738378; ОГРН 1025403653538;

ИНН/КПП 5408157430/540801001

от 18.11.2022 № 01-06/1005

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФИЦ ФТМ
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Михаил Иванович Воевода

" 15 " 11.2022 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной
медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертационной работы
Чугуновой Елены Владимировны «Параметры окислительного, карбонильного
стрессов и их взаимосвязь с ранними маркерами повреждения почек у мужчин с
сахарным диабетом 1 типа», представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая
физиология (медицинские науки)

Актуальность исследования. Сахарный диабет представляет собой
полиэтиологическое заболевание и многие годы является одной из ведущих
неинфекционных патологий во всем мире. Главная опасность данной нозологии -
формирование поздних сосудистых осложнений, приводящих к ранней
инвалидации и гибели пациентов. Одним из наиболее распространенных
осложнений сахарного диабета у лиц молодого возраста является диабетическая
нефропатия - согласно литературным данным, более 20% пациентов с сахарным

диабетом 1 типа имеют данное осложнение. Развитие диабетической нефропатии представляет собой каскад структурно-функциональных изменений, приводящих к снижению функционирующей ренальной массы и фильтрационной способности почек вплоть до терминальной недостаточности. В настоящее время особое внимание уделяется исследованиям патогенетических механизмов формирования нарушений на доклинических стадиях заболевания с целью более ранней и своевременной диагностики. Немаловажная роль в развитии нефропатии отводится окислительному повреждению макромолекул, что приводит к эндогенной интоксикации, усугублению патологического процесса и прогрессированию заболевания. Особый интерес представляет изучение ранних маркеров повреждения почек, которые могут прогнозировать развитие нефропатии с более высокой специфичностью и чувствительностью, а также их взаимосвязи с параметрами окислительного и карбонильного стресса для более точного понимания процессов формирования осложнения и повышения эффективности назначаемой нефропротективной терапии. Таким образом, актуальность исследования Чугуновой Е.В. не вызывает сомнений и имеет важное научное и практическое значение.

Связь темы диссертации с планом научных исследований. Диссертационная работа Чугуновой Е.В. выполнена в соответствии с тематическими планами научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках фундаментального научного исследования № 121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах»; поискового научного исследования АААА-А20-120120790034-9 «Поиск новых биохимических маркеров доклинической диагностики микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом».

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Представленная диссертационная работа характеризуется научной новизной и удовлетворяет критериям фундаментальных исследований. Автором

получены новые данные, позволяющие расширить представления об особенностях патогенетических механизмов процесса формирования диабетической нефропатии. На основании полученных результатов и комплексной оценки выраженности окислительного и карбонильного стресса предложена схема изменений их параметров, эндогенной интоксикации и взаимосвязей с ранними почечными маркерами у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и начальными проявлениями нефропатии. Особенностью представленной диссертационной работы является выявление наиболее информативных параметров для прогнозирования диабетической нефропатии, которые могут являться дополнительными критериями отнесения мужчин с сахарным диабетом 1 типа к группе риска развития начальных проявлений осложнения и позволят обосновать соответствующие подходы к оптимизации тактики профилактических мероприятий. Назначение антиоксидантной терапии (α -липоевая кислота) пациентам с сахарным диабетом 1 типа обеспечивает относительную нормализацию исследуемых показателей, с лучшей динамикой на первой стадии нефропатии. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений, базируется на высоком методическом уровне проведенных исследований. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью адекватных подходов и в соответствии с международными стандартами.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом. Диссертационная работа изложена в классическом стиле, на 125 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы (226 источников). Текст диссертации иллюстрирован 15 таблицами и 17 рисунками.

Во введении Е.В. Чугуновой обозначена актуальность темы исследования, обоснованы цель и задачи, научная новизна проведенного исследования, отражен личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основе анализа современных источников подробным образом освещены аспекты изучаемой проблемы: этиопатогенез формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа, сделан акцент на представлении окислительного и карбонильного стресса как ключевых механизмов формирования диабетической нефропатии, а также описаны современные маркеры почечного повреждения.

Во 2 главе изложены дизайн исследования, методология, обозначены критерии включения и исключения пациентов в группы исследования, описаны клинические и лабораторные методы диагностики. Пациенты, включенные в исследование, представляют особый интерес, так как своевременное выявление нефропатии на ранних стадиях является залогом профилактики прогрессирования данного осложнения сахарного диабета, позволяя предотвратить раннюю инвалидизацию и гибель пациентов молодого возраста.

В 3 главе описаны результаты оценки интенсивности окислительного и карбонильного стресса, а также компонентов эндогенной интоксикации у пациентов с альбинурией в стадиях A1 и A2 в сравнении с контрольной группой. Также автором представлена оценка параметров почечного повреждения – подокаликсина и β 2-микроглобулина, а также проведен анализ изменений функциональных связей показателей окислительного, карбонильного стресса и маркеров почечного повреждения у мужчин с сахарным диабетом 1 типа на доклинических стадиях диабетической нефропатии. Данные параметры были также определены в динамике лечения пациентов препаратом α -липоевой кислоты. Среди представленных в диссертационной работе параметров автором с помощью линейного дискриминантного анализа выявлены наиболее информативные, позволяющие прогнозировать формирование диабетической нефропатии у исследуемой когорты пациентов.

В заключении соискателем представлены ключевые моменты исследования, анализ проведенных клинических наблюдений и на основании полученных данных предложена схема изменений показателей окислительного, карбонильного стресса, эндогенной интоксикации и их взаимосвязей с ранними

почечными маркерами у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и начальными проявлениями нефропатии.

Обоснованность научных положений и выводов. В представленной диссертационной работе четко сформулированы цели и задачи исследования, что позволило автору сделать адекватные выводы, согласующиеся с фактическими данными диссертации. Положения, выносимые на защиту, основаны на глубоком анализе литературных данных и оценке результатов собственного исследования.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования включает оценку параметров окислительного и карбонильного стресса, характеризующих состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у мужчин с сахарным диабетом 1 типа. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 3.3.3 – патологическая физиология, а именно пунктам 2, 5, 6, 8 и 9.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные результаты исследований могут быть внедрены в образовательный процесс кафедр эндокринологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, а также в практическое здравоохранение для работы врачей-эндокринологов с целью раннего выявления поражения почек у мужчин с сахарным диабетом 1 типа.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 11 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. В автореферате представлены основные результаты исследования.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в наборе и обследовании пациентов, проведении информационно-патентного поиска, получении исходных данных, статистической обработке и интерпретации

полученных данных, представлении результатов исследования на конференциях различного уровня, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

По результатам оценки диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Однако, в плане дискуссии, представляется интересным получить ответы на следующие вопросы:

1. Как можно объяснить повышение уровня ретинола у пациентов с сахарным диабетом в обеих группах?

2. С чем связаны различия в параметрах окислительного стресса в группах А1 и А2?

Заключение

Диссертация Чугуновой Елены Владимировны «Параметры окислительного, карбонильного стрессов и их взаимосвязь с ранними маркерами повреждения почек у мужчин с сахарным диабетом 1 типа», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, представляет собой законченную научно-квалификационную исследовательскую работу, в которой решена актуальная научная задача – определена взаимосвязь параметров окислительного, карбонильного стресса с ранними маркерами повреждения почек у мужчин с сахарным диабетом 1 типа, а также выявлены наиболее значимые факторы прогнозирования начальных стадий диабетической нефропатии.

Диссертационная работа Чугуновой Е.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, характеру изложения, обоснованности представленных выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842) с изменениями постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация соответствует пунктам 2, 5, 6, 8 и 9 паспорта специальности 3.3.3 – патологическая

физиология, а соискатель заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании лаборатории эндокринологии НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ ФТМ 15 ноября 2022 г., протокол № 11.

Ведущая организация дала согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» своих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России № 1 от 9 января 2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Отзыв составил:

Директор НИИ экспериментальной и
клинической медицины ФИЦ ФТМ,
руководитель лаборатории эндокринологии,
профессор,
доктор биологических наук

Вера Георгиевна Селятицкая

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

тел: +7(383) 274-95-80

e-mail: director@new1.frcftm.ru

Подпись заверяю,

Начальник отдела кадров ФИЦ ФТМ
15 ноября 2022 г.



О.М. Минеева