

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Савченко Андрея Анатольевича на диссертацию Чугуновой Елены Владимировны «Параметры окислительного, карбонильного стрессов и их взаимосвязь с ранними маркерами повреждения почек у мужчин с сахарным диабетом 1 типа», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология

Актуальность исследования. Количество пациентов с сахарным диабетом (СД), по данным международных исследований, увеличивается с каждым годом во всех странах мира. Рост распространенности данного заболевания ведет за собой увеличение и количества пациентов с поздними осложнениями сосудистого генеза. При декомпенсации сахарного диабета, недостижении целевых параметров гликемии пациентов настаивает ряд метаболических изменений, приводящих к усугублению уже запущенного патологического процесса. Специфическое повреждение почек при сахарном диабете – диабетическая нефропатия, согласно литературным данным, встречается у 20,1% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 6,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Разнообразие метаболических нарушений при формировании диабетической нефропатии включает в себя гипергликемию и гиперлипидемию, которые способствуют запуску, а затем поддержанию реакций окислительного, карбонильного стрессов. Данные патологические изменения ведут к морфофункциональным изменениям в структуре почек, способствуют склерозированию нефронов и снижению почечной функции с последующей ее полной утратой. Более частое повреждение почек у молодых пациентов с 1 типом СД, прогрессирование данного осложнения с формированием терминальной почечной недостаточности, необходимость на поздних стадиях в заместительной почечной терапии, выводит диабетическую нефропатию на лидирующие позиции среди осложнений сахарного диабета и с точки зрения социальной проблемы. Несмотря на проводимые исследования, особенности патогенеза нефропатии при сахарном диабете до сих пор являются не до конца изученными. Учитывая это, проведенное Чугуновой Е.В. исследование, целью которого явилось выявление закономерности изменений показателей окислительного, карбонильного стрессов, эндогенной интоксикации и их взаимосвязь с уровнем почечных маркеров – подокаликсина и β 2-микроглобулина – у мужчин с сахарным диабетом 1 типа для разработки способов раннего прогнозирования и коррекции диабетической нефропатии, актуально и имеет важное научное и практическое значение.

В исследовании четко сформулированы цель, сопоставимые с ней задачи логичны, последовательны и в полной мере позволяют раскрыть проблему.

Оценка научной новизны полученных автором результатов. Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Так, диссертантом, впервые проведена комплексная оценка активности реакций окислительного и карбонильного стрессов на основе анализа показателей повреждения липидов, белков, ДНК, ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) у мужчин, больных СД 1 типа, на доклинических стадиях диабетической нефропатии. Выявлено, что у пациентов с СД 1 типа вне зависимости от стадии альбуминурии регистрируются окислительные повреждения основных структурных компонентов клеток. Уровень эндогенной интоксикации у мужчин с СД 1 типа характеризуется повышенными значениями в обеих группах. Получены новые данные о разнонаправленной активности антиоксидантных факторов у пациентов с СД 1 типа на стадиях А1 и А2, свидетельствующие о различной реактивности звеньев антиоксидантной защиты в условиях манифестации диабетической нефропатии. Впервые проведена оценка сравнения информативности ранних неинвазивных маркеров гломерулярного (подокаликсин) и тубулоинтерстициального (β 2-микроглобулин) повреждения почек со стандартными диагностическими тестами (альбуминурия, соотношение альбумин/креатинин в моче). Впервые исследованы взаимосвязи указанных показателей, заключающиеся в наличии тесных взаимодействий подокаликсина с показателями деструкции ДНК, эндогенной интоксикации и восстановленного глутатиона в группе пациентов со стадией А1 и отсутствии данных зависимостей при стадии А2. Также автором предложена концептуальная схема изменений показателей окислительного, карбонильного стрессов, эндогенной интоксикации и их взаимосвязей с ранними почечными маркерами у мужчин с СД 1 типа и начальными проявлениями нефропатии.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным объемом исследований, использованием широкого спектра высокоинформативных диагностических методов, адекватных поставленным задачам исследования. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью современных программ в соответствии с международными стандартами.

Обоснованность сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту.

Выносимые на защиту положения основаны на достаточном объеме клинических наблюдений, обоснованы и базируются на высоком методическом уровне проведенных исследований. Представленные в диссертационной работе

выводы логичны, соответствуют поставленным задачам, подтверждены фактическими материалами диссертации.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В ходе проведенного исследования получены данные, на основе которых возможно прогнозирование диабетической нефропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа на ранних стадиях с последующей своевременной коррекцией. Полученные результаты исследований внедрены в образовательный процесс кафедр эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»; в практическое здравоохранение (ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница»).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 11 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из которых 10 работ – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом.

Диссертационная работа построена в классическом стиле, изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 15 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 226 источников, из них 74 отечественных и 152 иностранных источника.

Во введении автором раскрыта актуальность темы исследования, представлены и обоснованы цель и задачи, научная новизна проведенного исследования, отражен личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы достаточно подробно представлены аспекты патогенеза диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа, представлена классификация, согласно которой, пациенты с сахарным диабетом и почечными нарушениями могут быть отнесены в разные группы по уровню альбуминурии, освещены маркеры почечного повреждения с учетом

включения в патологический процесс тубулярного и подоцитарного звена, рассмотрены аспекты метаболических нарушений – окислительный и карбонильный стрессы как ключевые компоненты формирования и прогрессирования диабетической нефропатии.

Во 2 главе автором представлены дизайн исследования, используемые методы обследования пациентов (клинико-anamnestические, лабораторные), обозначены критерии включения и исключения пациентов с сахарным диабетом в группы исследования, а также критерии формирования контрольной группы.

В 3 главе соискателем представлены результаты собственных исследований. Автором дана комплексная оценка интенсивности окислительного и карбонильного стрессов, компонентов эндогенной интоксикации, а также параметров антиоксидантной защиты у пациентов групп А1 и А2 при сопоставлении с контрольными параметрами. При анализе результатов соискатель акцентирует внимание на необходимость особого контроля вышеперечисленных параметров у пациентов группы А1, показавшей наибольшее разнообразие метаболических реакций. Далее в диссертационной работе исследован уровень ранних маркеров повреждения почек – подокаликсина и β 2-микроглобулина. В результате проведенного анализа выявлено повышение уровня подокаликсина у мужчин с сахарным диабетом обеих групп в сравнении с контрольными параметрами. Также для данного параметра были показаны лучшие значения чувствительности и специфичности (60,0 и 92,9, соответственно).

Далее в работе автором проведен корреляционный и дискриминантный анализы. При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи параметров окислительного, карбонильного стрессов, параметров эндогенной интоксикации, компонентов антиоксидантной защиты в обеих группах мужчин с сахарным диабетом, а также ряд взаимосвязей маркера подокаликсина группе А1 с показателями деструкции ДНК, эндогенной интоксикации и восстановленного глутатиона.

Дискриминантный анализ позволил выявить наиболее информативные маркеры для прогнозирования ранних стадий диабетической нефропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа. В качестве таких параметров выступили окисленный глутатион, среднемoleкулярные пептиды 254, диеновые конъюгаты, 8-ОН-2-деоксигуанозин и метилглиоксаль.

В представленной работе автором была проведена оценка параметров окислительного, карбонильного стресса у мужчин с сахарным диабетом 1 типа после применения α -липоевой кислоты. В результате полученных данных установлено, что в группе А1 после проведенного лечения зафиксирована

большая динамика изменений параметров системы антиоксидантной защиты в сравнении с пациентами группы А2.

В заключении автором на основе полученных данных предложена концептуальная схема изменений показателей окислительного, карбонильного стрессов, эндогенной интоксикации и их взаимосвязей с ранними почечными маркерами у мужчин с СД 1 типа и начальными проявлениями нефропатии, сформулированы корректные выводы согласно полученным и проанализированным данным.

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

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. Однако, в ходе изучения диссертации возникли уточняющие вопросы:

- 1) Что относится к понятию доклинической стадии диабетической нефропатии? Какие меры терапевтического воздействия возможны на данном этапе?
- 2) Альбумин в моче и уровень альбумин/креатининового соотношения – это общепризнанные маркеры диагностики А1 и А2? Каковы Ваши рекомендации на основании проведенного исследования?

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 стрессов 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, полноте изложения, обоснованности представленных выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением 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 наук, а соискатель заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология. ■

24.11.2022

Руководитель лаборатории
клеточно-молекулярной физиологии
и патологии НИИ медицинских проблем Севера
– обособленного подразделения
ФИЦ КНЦ СО РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Савченко Андрей Анатольевич



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

Красноярский край, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 3Г, e-mail: fic@ksc.krasn.ru НИИ медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН