

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Серебряковой Ольги Владимировны 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.** Сахарный диабет на протяжении многих лет занимает одну из лидирующих позиций по распространенности среди неинфекционных заболеваний. Во всех странах мира отмечается неуклонный рост пациентов с этой нозологией. Основная опасность сахарного диабета кроется в формировании поздних сосудистых осложнений, способных приводить к ограничению функционирования различных органов и систем, снижению трудоспособности, формированию инвалидности и гибели пациентов. Одним из опаснейших осложнений, встречающихся чаще у пациентов с 1 типом сахарного диабета является диабетическая нефропатия. Патогенез формирования нефропатии при сахарном диабете представляет собой многофакторный процесс, включающий последовательность реакций, формирующихся на фоне метаболических нарушений – гипергликемии, дислипидемии, дисрегуляции в системе перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты; внутриклубочковой гипертензии, нарушения гомеостаза. Все вышеперечисленные факторы приводят к снижению фильтрационной способности клубочков почек, с формированием тубулоинтерстициального фиброза. Прогрессирование диабетической нефропатии ведет к сокращению количества функционирующей ренальной массы, формированию терминальной почечной недостаточности. В связи с вышеизложенным проведенное Чугуновой Е.В. исследование, целью которого явилось выявить закономерности изменений показателей окислительного,

карбонильного стрессов, эндогенной интоксикации и их взаимосвязь с уровнем почечных маркеров – подокаликсина и  $\beta$ 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.

Представленные в диссертационной работе задачи соответствуют цели исследования, сопоставимы с выводами.

**Оценка новизны, достоверность и ценность, полученных автором результатов.** Диссертационное исследование Чугуновой Е. В. позволило впервые установить направленность изменений реакций окислительного стресса у мужчин, страдающих сахарным диабетом 1 типа с альбуминурией стадий A1 и A2 в сравнении с контрольной группой. Автором впервые получены данные об изменении параметров окислительного, карбонильного стрессов, показателей эндогенной интоксикации при включении в терапию  $\alpha$ -липоевой кислоты. Соискателем впервые проведен анализ уровня ранних маркеров ренального повреждения подокаликсина и  $\beta$ 2-микроглобулина в сравнении со стандартными тестами с определением чувствительности и специфичности. В представленной диссертационной работе впервые оценены взаимосвязи параметров окислительного, карбонильного стрессов и эндогенной интоксикации с уровнем подокаликсина и  $\beta$ 2-микроглобулина. В рамках проведенного анализа получены данные о взаимосвязях подокаликсина с уровнем среднемолекулярных пептидов 280 (СМП 280), показателем деструкции ДНК (8-ОН-2-деоксигуанозином) и уровнем восстановленного глутатиона. Впервые установлено, что данные взаимосвязи характерны для группы мужчин с уровнем альбуминурии A1.

Достоверность полученных результатов обоснована достаточным количеством материала, корректностью сформированных групп, проведением клинических и диагностических методов на высоком научном уровне с использованием современного оборудования, проведенным многосторонним статистическим анализом с использованием современных программ.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.**

Полученные в ходе исследования данные являются теоретической основой для возможности прогнозирования ранних стадий диабетической нефропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа. Результаты можно использовать в работе профильных кафедр медицинских ВУЗов при обучении студентов, ординаторов, аспирантов; в практическом здравоохранении с целью раннего прогнозирования диабетической нефропатии и своевременной коррекции данного осложнения - раннего назначения нефропротективной терапии.

**Апробация результатов диссертационной работы.** Результаты диссертационного исследования представлены на научных конференциях различного уровня. По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Структура диссертации, ее содержание и завершенность в целом.**

Диссертационная работа Чугуновой Е.В. оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, представлена на 125 страницах, иллюстрирована 15 таблицами, 17 рисунками. В составе диссертации представлены введение, обзор литературы, описание объектов и методов исследования, глава с результатами собственных исследований, включающая разделы оценки параметров окислительного повреждения биосубстратов, маркеров повреждения почек, оценку корреляционных связей изучаемых параметров, анализ влияния препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты на показатели окислительного, карбонильного стрессов и параметров эндогенной интоксикации с обсуждением полученных данных. Также в работе представлены заключение, выводы и список литературы, состоящий из 74 отечественных и 152 иностранных источников.

Во введении автором традиционно представлена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна диссертационной работы, представлен личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы при анализе достаточного количества отечественных и зарубежных источников подробным образом освещены аспекты изучаемой проблемы: этиопатогенез формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа, сделан акцент на представлении окислительного и карбонильного стрессов в качестве ключевых механизмов формирования диабетической нефропатии, а также представлены современные маркеры почечного повреждения при формировании нефропатии.

Во 2 главе автором представлен 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, позволяющее предотвратить раннюю инвалидизацию и гибель пациентов, особенно молодого трудоспособного возраста.

В 3 главе подробно освещены полученные результаты. Соискателем представлены исходные данные уровня параметров окислительного, карбонильного стрессов, а также компонентов эндогенной интоксикации у мужчин с сахарным диабетом, включенных в исследование в сравнении с контрольной группой. Проведен анализ параметров антиоксидантной защиты. Согласно полученным данным, автором сделан вывод о более выраженных процессах дисрегуляции в группе A1. Далее в исследовании автором представлен анализ уровня ранних маркеров ренального повреждения - подокаликсина и  $\beta$ 2-микроглобулина. В ходе исследования зафиксировано, что у пациентов исследуемых групп (A1 и A2) уровень подокаликсина выше контрольных значений. При сравнении групп A1 и A2 соискателем выявлена большая частота встречаемости повышенного уровня подокаликсина в группе пациентов A1.

В представленной работе автором установлен ряд взаимосвязей положительного характера в группах A1 и A2 пациентов с сахарным диабетом

1 типа по сравнению с контрольной группой. Значимость влияний раннего почечного маркера подокаликсина в группе А1 выражалась наличием его тесных взаимодействий с уровнем параметров деструкции ДНК, эндогенной интоксикации и восстановленного глутатиона.

Далее в работе диссертантом посредством дискриминантного анализа выявлены наиболее информативные маркеры прогнозирования диабетической нефропатии у мужчин с сахарным диабетом 1 типа. К таким параметрам были отнесены окисленный глутатион, среднемолекулярные пептиды 254, диеновые конъюгаты, 8-ОН-2-деоксигуанозин, метилглиоксаль. В диссертационной работе автором представлены клинические примеры.

В исследовании был проведен анализ изменения параметров окислительного, карбонильного стресса, антиоксидантной защиты у пациентов групп А1 и А2 на фоне применения  $\alpha$ -липоевой кислоты. Анализ результатов показал наличие динамических изменений ряда вышеперечисленных показателей в обеих группах. Автором сделан вывод о возможном благоприятном эффекте  $\alpha$ -липоевой кислоты.

В заключении соискателем представлены ключевые моменты диссертационного исследования, анализ проведенных клинических наблюдений, дана оценка значимости выявленных изменений в патогенезе формирования диабетической нефропатии. Заключение является логичным и лаконичным завершением работы.

### **Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора**

Выносимые на защиту положения основаны на достаточном объеме клинических наблюдений, обоснованы и базируются на высоком методическом уровне проведенных исследований. В представленной диссертационной работе соискателем четко сформулированы цель и задачи исследования, что представило возможность сделать корректные и адекватные выводы, подтвержденные фактическими материалами диссертации.

Личный вклад автора представлен в виде определения выборки пациентов, включенных в исследование, проведение антропометрического обследования пациентов, изучения литературы, соответствующей теме диссертационной работы, получении исходных данных, статистической обработке и анализе результатов, оформлении текста диссертации, подготовке публикаций по материалам исследования.

Суть работы отражена в автореферате диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. В ходе изучения диссертации возникли уточняющие вопросы:

- 1) Почему в группе А2 характерно повышение уровня конечных продуктов перекисного окисления липидов, в сравнении с группой А1?
- 2) Как Вы можете объяснить, почему уровень ретинола повышен до и после применения  $\alpha$ -липоевой кислоты?

**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, Диссертация соответствует пунктам 2, 5, 6, 8 и 9 паспорта специальности 3.3.3 – патологическая физиология, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующая кафедрой госпитальной терапии  
и эндокринологии Читинской Государственной  
медицинской академии Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор медицинских наук,

профессор

Серебрякова Ольга Владимировна

Согласна 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.

*Подпись* О.В. Сердюковой заверяю

Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава России

Коржова Т.А.

01.12.2022г.



ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672000,  
Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д.39 «а», e-mail: pochta@chitgma.ru