

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ваизовой Ольги Евгеньевны на диссертационную работу Филиновой Светланы Олеговны «Фармакологическая коррекция оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Известно, что нефротический синдром представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками в результате повышения проницаемости клубочкового фильтрационного барьера. К наиболее распространенным формам нефротического синдрома относится диабетическая нефропатия. При этом одним из важнейших звеньев развития нефротического синдрома является активация процесса свободно-радикального окисления, а ключевым фактором развития диабетической нефропатии считается окислительный стресс, который приводит к дисфункции структур клубочково-фильтрационного барьера за счет избыточного образования активных форм кислорода.

Учитывая вышеизложенное, большой интерес вызывает поиск средств фармакологической коррекции оксидативного повреждения почек, чему и посвящена диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны, научные положения которой имеют важное теоретическое значение и носят прикладной характер для клинической фармакологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании С.О. Филиновой впервые показано, что применение прямого антиоксиданта α -токоферола ацетата при экспериментальном сахарном диабете способствует снижению выраженности оксидативного стресса в ткани почек, однако не приводит к уменьшению степени почечного повреждения.

Также впервые установлено, что длительное применение блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона на фоне экспериментального сахарного диабета сопровождается уменьшением повреждения почек, несмотря на усиление оксидативного стресса.

Показано, что использование ингибитора образования конечных продуктов гликирования – карнозина – приводит к нивелированию оксидативного стресса в почечной ткани при экспериментальном сахарном диабете. Это сопровождается выраженным нефропротективным эффектом: почти в два раза увеличивается количество подоцитов в клубочках почек и существенно снижается уровень протеинурии по сравнению с контрольной группой.

Впервые выдвинуто предположение, что ингибирование образования конечных продуктов гликирования является наиболее перспективным направлением фармакологической коррекции оксидативного повреждения почек при сахарном диабете.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе С.О. Филиновой, основаны на тщательном анализе современных отечественных и зарубежных литературных источников. Исследование выполнено на достаточном количестве лабораторных животных с использованием адекватных экспериментальных моделей и современных фармакологических подходов.

Достоверность результатов подтверждается применением информативных биохимических и морфологических методов исследования, а также корректной статистической обработкой данных. Использованный комплекс методик позволил оценить как динамику развития диабетической нефропатии в процессе моделирования сахарного диабета, так и степень повреждения почечной ткани при сформированной патологии.

Положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными, а выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования, а также полученным результатам. Работа имеет как научную, так и практическую значимость.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждались на научных конференциях различного уровня, опубликованы в 9 печатных работах, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ,

из которых 4 статьи опубликованы в журналах, входящих в международные данные Web of Science, Scopus.

Значимость для науки и практики полученных авторов результатов

Практическая значимость исследования определяется установленной антиоксидантной активностью карнозина при экспериментальном сахарном диабете. Полученные данные обосновывают перспективность применения карнозина в качестве ингибитора конечных продуктов гликирования при диабетической нефропатии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты изучения фармакологической активности препаратов, ингибирующих оксидативный стресс в почечной ткани могут стать основой для разработки отечественного лекарственного средства, предназначенного для лечения и профилактики диабетической нефропатии.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны выполнена в соответствии с общепринятой структурой научно-квалификационного исследования. Объем диссертации составляет 124 страницы машинописного текста. Работа включает 14 таблиц и 28 рисунков. Структура диссертации представлена введением, четырьмя главами (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), заключением, выводами, списком сокращений и библиографическим указателем. Список литературы включает 257 источников, среди которых 18 отечественных и 239 зарубежных публикаций.

Во введении автором обоснована актуальность избранной темы, отражена степень ее научной разработанности, определены цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Также описаны методологические подходы, положения, выносимые на защиту, сведения о достоверности результатов и их апробации, приведены данные о структуре и объеме диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» представлен аналитический обзор современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме диабетической нефропатии. Особое внимание уделено современным

представлениям о патогенетических механизмах и фармакологических мишенях терапии данного заболевания.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описана модель стрептозотоцинового сахарного диабета. Подробно охарактеризованы модели восьминедельного и восьмимесячного экспериментального диабета. Представлены методы фармакологической коррекции диабетической нефропатии препаратами различных групп и дана оценка их влияния на выраженность оксидативного стресса в ткани почек.

Использованные методы статистической обработки данных обеспечивают высокую степень достоверности результатов и позволяют корректно интерпретировать их в соответствии с поставленными целями и задачами исследования.

Все этапы исследования выполнены в соответствии с международными биоэтическими требованиями, что подтверждается наличием одобрений локальных этических комитетов.

В третьей главе «Результаты исследования» представлены результаты собственных экспериментальных исследований, посвященных оценке эффективности патогенетически обоснованной фармакологической коррекции оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете с применением α -токоферола ацетата, эплеренона и карнозина. На доклиническом уровне обоснованы перспективы новых подходов к терапии диабетической нефропатии.

Значительное внимание уделено сравнительной оценке оксидативного повреждения почек, а также биохимических и морфологических изменений на ранних (4 недели) и поздних (8 месяцев) этапах моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета. Показано, что на ранних стадиях нефропатия носит обратимый характер, что позволяет объективно оценивать эффективность фармакологической коррекции.

Подробно изучено влияние карнозина – ингибитора образования конечных продуктов гликирования, на выраженность оксидативного стресса в почках при экспериментальном сахарном диабете. Установлено, что снижение оксидативного стресса сопровождается выраженным нефропротективным действием: практически

в два раза увеличивается количество подоцитов в почечных клубочках и значительно снижается концентрация белка в моче по сравнению с контрольной группой.

Впервые показано, что ингибирование образования конечных продуктов гликирования является наиболее перспективным направлением фармакологической коррекции оксидативного повреждения почек при сахарном диабете.

В четвертой главе «Обсуждение результатов исследования» представлена интерпретация полученных экспериментальных данных, касающихся механизмов действия и фармакологических свойств средств таргетного воздействия на диабетическую нефропатию, включая новый потенциальный антиоксидант – карнозин.

Полученные результаты сопоставлены с современными литературными данными. Обсуждены механизмы антиоксидантного и прооксидантного действия исследуемых препаратов. Особое внимание уделено анализу преимуществ и возможных ограничений нового лекарственного средства по сравнению с существующими антиоксидантами и нефропротекторами.

В заключении автор обобщила основные результаты диссертационного исследования и аргументировала их значимость для разработки таргетной терапии диабетической нефропатии.

Выводы соответствуют сформулированным цели и задачам исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, адекватно отражает цель, задачи исследования, его методологию, основные результаты, выводы и заключение.

В качестве замечания хотелось бы отметить чрезмерное количество литературных ссылок на источники, имеющие «исторический характер», датируемые. При этом количество ссылок на современные источники критически мало, и в абсолютном выражении составляет 29 публикаций (11,3%).

Вопросы:

1. Вы отказались от использования 8-месячной модели диабета, посчитав изменения необратимыми и не поддающимися фармакологической

коррекции, и остановились на 4-недельной модели. Но если ваша конечная цель — разработка препарата для клинической практики, где пациенты зачастую обращаются уже на стадиях выраженного фиброза и потери подоцитов, не ограничивает ли использование только «мягкой» модели трансляционный потенциал ваших выводов? Иными словами, может ли ингибитор конечных продуктов гликирования (карнозин) быть эффективным на стадии, когда, как вы пишете, «подоциты не выявляются, а ткань замещается соединительной тканью»?

2. Вы зафиксировали, что карнозин не только оказал нефропротекторное действие (сохранил подоциты, снизил протеинурию) и ослабил оксидативный стресс в почках, но и снизил глюкозурию. Вы сами допускаете, что это может объясняться защитой β -клеток и усилением секреции инсулина. Не возникает ли в таком случае методологическая трудность в интерпретации: как разделить, в какой степени улучшение морфологической картины почек вызвано локальным ингибированием конечных продуктов гликирования непосредственно в клубочках, а в какой — опосредованным системным действием карнозина через улучшение общего гликемического контроля?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны на тему «Фармакологическая коррекция оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии, по экспериментальному обоснованию применения ингибиторов конечных продуктов гликирования для фармакологической коррекции диабетической нефропатии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии, достоверности результатов и обоснованности выводов

диссертация Филиновой Светланы Олеговны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842(в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 16 октября 2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор доктор медицинских наук (по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.03.03 – патологическая физиология)

27.05.2026

Ваизова Ольга Евгеньевна



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

енный секретарь

М.В. Терехов

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2;
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;
телефон:+7 (3822) 901-901 доб. 1934; e-mail: vaizova@mail.ru