

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной
деятельности
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, д.фарм.наук

Д.А.Бабков

« 18 » 05 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Филиновой Светланы Олеговны на тему «Фармакологическая коррекция оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Важнейшая роль в патогенезе диабетической нефропатии отводится возникающему в этих условиях оксидативному стрессу. Активация свободно-радикальных процессов, провоцируемая стойким гипергликемическом состоянием, вызывает окислительное повреждение макромолекул. Это обусловлено увеличением в митохондриях в процессе хронической гипергликемии избыточной продукции активных форм кислорода.

Хорошо известно, что такие активные формы кислорода как супероксидный и гидроксильный радикалы, пероксид водорода, оксид азота постоянно образуются в организме. Свободно-радикальное окисление является необходимым метаболическим звеном в процессах окислительного фосфорилирования, биосинтеза биологически активных эндогенных соединений, при иммунных реакциях, переокислении ненасыщенных жирных кислот, в ходе регуляции физических свойств биологических мембран. Однако, когда происходит избыточное образование АФК или продуктов их генерирующих, это приводит к проявлению токсического воздействия, значительному повреждающему влиянию на многие органы и системы и развитию различных патологических процессов. Хорошо известно, что оксидативный стресс является патогенетическим

фактором, ведущим к эндотелиальной дисфункции, в том числе и в эндотелиальных клетках почечных клубочков. При диабетической нефропатии избыточное образование активных форм кислорода является основным патогенетическим фактором. Первым и главным симптомом диабетической нефропатии является протеинурия, характеризующая наличие патологического процесса в почечных клубочках.

Диссертационная работа Филиновой С.О. посвящена фармакологическому исследованию мишеней для таргетной терапии диабетической нефропатии с целью профилактики и лечения оксидативного повреждения почек, что является актуальным как с точки зрения фундаментальной науки, так и с позиции клинической медицины.

Оценка новизны исследования и полученных автором результатов

Результаты исследования, полученные С.О. Филиновой, обладают высокой степенью научной новизны. Впервые обнаружено, что при применении на фоне экспериментального сахарного диабета прямого антиоксиданта α -токоферола ацетата оксидативный стресс в почках подавляется, однако это не сопровождается ослаблением повреждения почек: выраженность биохимических и морфологических признаков нефропатии не отличалась от контроля заболевания.

Впервые установлено, что длительное применение блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона при экспериментальном сахарном диабете приводит к уменьшению повреждения почек, но при этом оксидативный стресс не ослабляется, а напротив, усиливается.

Установлено, что под влиянием ингибитора образования конечных продуктов гликирования карнозина оксидативный стресс в почках при экспериментальном сахарном диабете нивелируется, что сопровождается существенным ослаблением повреждения почек: почти двукратно по сравнению с контролем заболевания возрастает количество подоцитов в почечном клубочке и существенно снижается концентрация белка в моче.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе С.О. Филиновой, основаны на комплексном анализе современных отечественных и зарубежных литературных источников. Исследования

выполнены на достаточном количестве лабораторных животных и адекватных экспериментальных моделях, соответствуют современным фармакологическим подходам к разработке. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов не подвергаются сомнениям. Представленные в диссертации результаты исследований получены с использованием достаточного количества экспериментального материала, обработаны с помощью надлежащих статистических методов. В работе использован комплекс современных высокоинформативных методик биохимических и морфологических исследований, позволяющих как осуществить динамическое наблюдение различных параметров диабетической нефропатии непосредственно во время моделирования экспериментального сахарного диабета, так и оценить степень повреждения почечных тканей в условиях сформированного заболевания. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, выводы, сформулированные по итогам исследования, в полной мере соответствуют полученным результатам, цели и задачам диссертации, имеют несомненное научное и прикладное значение.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), а именно пунктам:

пункту 3 «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*»;

пункту 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток»;

пункту 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека».

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов определяется установленной антиоксидантной активностью карнозина при экспериментальном сахарном диабете. Полученные

Филиновой С.О. данные обосновывают перспективу использования карнозина в качестве ингибитора конечных продуктов гликирования при диабетической нефропатии.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны выполнена в соответствии с общепринятой структурой научного исследования. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 28 рисунков. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и литературы. Библиографический указатель включает 257 источников литературы, из них 18 отечественных и 239 зарубежных публикаций. За последние 5 лет представлено около 34 % источников.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень ее изученности в современной науке, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы. Раскрыты теоретическая значимость и практическая ценность полученных результатов. Кроме того, описаны методологические подходы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных данных и сведения об их апробации. Указаны структура и объем работы.

В первой главе «Обзор литературы» проведен аналитический обзор актуальных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных изучаемой проблеме. Особое внимание уделено современным представлениям о патогенетических мишенях в фармакотерапии диабетической нефропатии

Во второй главе «Материалы и методы исследования» воспроизведена модель стрептозотоцинового сахарного диабета. Детально охарактеризованы экспериментальные модели восьминедельного и восьмимесячного экспериментального сахарного диабета. Представлены методы коррекции диабетической нефропатии препаратами различных групп оценен их воздействие на оксидативный стресс в ткани почки.

Статистическая обработка данных обеспечивает высокую степень достоверности результатов и позволяет проводить их корректную интерпретацию в контексте поставленных цели и задач исследования.

Все этапы работы проведены в соответствии с международными биоэтическими принципами, что подтверждается наличием одобрений локальных этических комитетов.

В третьей главе «Результаты исследования» приведены данные собственных исследований оценки эффективности патогенетически

обоснованной фармакологической коррекции оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете путем применения α -токоферола ацетата, эплеренона и карнозина. В диссертации на доклиническом уровне обоснованы перспективы новых подходов для лечения диабетической нефропатии.

Значительный раздел посвящен сравнению оксидативного повреждения почек с характерными биохимическими и морфологическими признаками на ранних сроках (4 недели) моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета и на поздних сроках 8-месячного экспериментального сахарного диабета, нефропатия имеет обратимый характер, что позволяет адекватно оценивать эффективность ее фармакологической коррекции.

Подробно описано влияние ингибитора образования конечных продуктов гликирования карнозина на оксидативный стресс в почках при экспериментальном сахарном диабете, выявлено, что оксидативный стресс сопровождается существенным ослаблением повреждения почек: почти двукратно по сравнению с контролем заболевания возрастает количество подоцитов в почечном клубочке и существенно снижается концентрация белка в моче.

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

В четвертой главе «Обсуждение результатов исследования» представлена интерпретация полученных экспериментальных данных, касающихся механизма действия и фармакологических свойств инструментов таргетного воздействия на диабетическую нефропатию нового потенциального антиоксиданта карнозина. В данной главе детально сопоставлены результаты исследования с данными научной литературы, обсужден механизм антиоксидантного и прооксидантного действия препаратов. Особое внимание уделено анализу преимуществ и потенциальных недостатков нового лекарственного средства в сравнении с применяемыми в настоящее время антиоксидантами и нефропротекторами.

В заключении обобщены результаты диссертационного исследования, а также обозначена их роль в разработке нового подхода к антиоксидантной терапии диабетической нефропатии.

Выводы диссертаций логически обоснованы и базируются на экспериментальных данных, представленных и обсужденных в работе.

Автореферат диссертации оформлен стандартно, полностью отражает содержание диссертационной работы. В автореферате обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методы и результаты исследования, выводы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного диссертационного исследования открывают перспективы для разработки нового фармакологического подхода к терапии диабетической нефропатии. Полученные данные представляют интерес для специалистов, занимающихся проблемами клинической фармакологии, эндокринологии, нефрологии, и способствуют совершенствованию методов профилактики и лечения диабетической нефропатии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 4 статьи в изданиях, индексируемых международными реферативными базами данных Scopus, Web of Science; 1 свидетельство о регистрации базы данных; 2 тезисов представлены в материалах научных конференций. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Вместе с тем хотелось бы получить ответы в качестве развития дискуссии на следующие вопросы: 1-обоснуйте целесообразность изучения блокатора минералкортикоидного рецептора эплерина на оксидативное повреждение почек; 2-как вы объясните нефропротекторное действие эплерина при росте ПОЛ в почках.

Заключение

Диссертационная работа Филиновой Светланы Олеговны на тему «Фармакологическая коррекция оксидативного повреждения почек при экспериментальном сахарном диабете (экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для фармакологии, клинической фармакологии научной задачи по разработке новых высокоэффективных

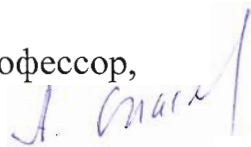
антиоксидантных нефропротекторов для профилактики и лечения диабетической нефропатии.

Актуальность темы работы, научная новизна и достоверность полученных результатов, теоретическая и практическая значимость исследования, обоснованность выводов позволяют заключить, что диссертационная работа 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.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «18» 05 2026 г., протокол заседания № 17.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



Спасов Александр Алексеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Спасова А.А. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России к.м.н., доцент



О.С. Емельянова

«18» 05 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, дом 1).

Тел. (8442) 38-50-05

E-mail: post@volmed.ru

Web-сайт: <https://volgmed.ru/>