

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук доцента Азаровой Юлии Эдуардовны
на диссертационную работу Костюшок Надежды Яновны
«Молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Костюшок Н.Я. посвящена поиску молекулярно-генетических и биохимических маркеров диабетической нефропатии – одного из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета. Актуальность исследования определяется поздним появлением клинически значимых признаков поражения почек и потребностью в предикторах, которые позволят до выраженного снижения фильтрационной функции выделить пациентов, нуждающихся в усиленном лабораторном контроле. Такой подход отвечает современным представлениям о персонализированной и превентивной медицине.

Особый научный интерес представляет одновременная оценка полиморфных вариантов генов первой и второй фаз биотрансформации ксенобиотиков, ферментативного звена антиоксидантной защиты и маркера перекисного окисления липидов. Включение CYP2C19 (G681A), CYP2E1 (G1293C), GSTP1 (Ile105Val) и GSTM1 (Ins/Del) в единый исследовательский контур позволяет сопоставить наследственно обусловленные особенности детоксикации с биохимическим фенотипом окислительного стресса и лабораторными признаками почечной дисфункции. Поэтому выбранная тема актуальна для медицинской генетики и биохимии и непосредственно соответствует задачам клинической лабораторной диагностики.

Обоснованность, достоверность и внутреннее единство работы

Обоснованность результатов исследования обеспечивается достаточным объёмом клинического материала, включающего 200 пациентов с сахарным диабетом и 50 лиц контрольной группы, установленными критериями

включения и исключения, а также проведением динамического наблюдения через 12–18 месяцев. В работе применён комплекс молекулярно-генетических, биохимических и иммунохимических методов. Генотипирование выполнено с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Проведена оценка уровня малонового диальдегида, активности глутатион-S-трансферазы, каталазы и супероксиддисмутазы, содержания цистатина C и креатинина, расчётной скорости клубочковой фильтрации и суточной альбуминурии. Этические аспекты исследования надлежащим образом документированы.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением статистических методов, соответствующих характеру и распределению исследуемых данных. Автором проведена проверка распределения признаков, использованы непараметрические критерии, критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, расчёт отношений шансов с доверительными интервалами, корреляционный анализ, бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ. Результаты представлены в таблицах и рисунках, сопровождаются показателями статистической значимости и сопоставлены с данными научной литературы.

Внутреннее единство работы определяется логической взаимосвязью её цели, задач, применённых методов, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Выводы последовательно соответствуют поставленным задачам и основаны на результатах проведённого исследования. Ограничения динамического этапа автором учтены и отражены в тексте диссертации. В совокупности это позволяет признать основные положения работы обоснованными и достоверными в пределах дизайна наблюдательного исследования и характеристик обследованной когорты.

Научная новизна

Новизна исследования состоит в комплексной оценке вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты во взаимосвязи с ферментативным звеном антиоксидантной системы, уровнем малонового

диальдегида и показателями почечной функции при двух типах сахарного диабета. Продемонстрирована неодинаковая структура ассоциаций: при сахарном диабете 1 типа изменения окислительного статуса и функции почек связаны с более широким спектром гетерозиготных вариантов, тогда как при сахарном диабете 2 типа наиболее убедительные результаты получены для CYP2E1 (G1293C) и особенно GSTP1 (Ile105Val). Для Ile/Val варианта GSTP1 показана связь с альбуминурией, снижением СКФ и повышением малонового диальдегида.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в развитии представлений о том, как наследственная вариабельность систем детоксикации и антиоксидантной защиты может модифицировать биохимические проявления диабетической микроангиопатии.

Практическая значимость связана с предложением поэтапного алгоритма, разделяющего пациентов по типу сахарного диабета, функциональному состоянию почек и генетическому профилю. Получены два патента на изобретения и три патента на полезные модели, а внедрение алгоритма подтверждено актами. Результаты могут служить основой для последующих многоцентровых исследований, разработки валидированной панели и определения ее места в лабораторном маршруте пациента.

Основные результаты доложены на российских и международных научных форумах. По теме исследования опубликовано 20 научных работ, включая 3 статьи в рецензируемых изданиях из перечня ВАК Российской Федерации по специальности клиническая лабораторная диагностика и 6 публикаций в других ведущих рецензируемых журналах. Полученные патенты подтверждают прикладную направленность работы. Публикации и материалы апробации отражают основные положения и результаты диссертации в достаточной степени.

Структура и анализ содержания диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах, включает введение, четыре главы, заключение, шесть выводов, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы из 192 источников, из которых 76 отечественных и 116 зарубежных. Материал иллюстрирован 19 таблицами и 8 рисунками. Последовательность разделов соответствует логике исследования: от анализа существующих знаний и выбора маркеров – к описанию методов, проверке генетико-биохимических ассоциаций и формированию алгоритма.

Во введении сформулированы цель и четыре задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология, степень достоверности, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и внедрении. Цель работы – определить молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии на основе анализа полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты – соответствует поставленным задачам и логике исследования.

В первой главе представлен обзор данных о патогенезе и критериях хронической болезни почек, лабораторной диагностике диабетического поражения почек, полиморфизмах генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, механизмах свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Обзор завершается обобщением, в котором обоснована целесообразность включения молекулярно-генетических маркеров в систему стратификации риска диабетической нефропатии. Представленный материал демонстрирует знание автором современного состояния проблемы и подводит к выбору исследуемых локусов и биохимических показателей.

Во второй главе описаны общая схема и наблюдательный сравнительный контролируемый нерандомизированный неослепленный дизайн исследования, клиническая характеристика участников, критерии включения и исключения, правила получения биообразцов, лабораторные и статистические методы.

Обследовано 250 человек: 100 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, 100 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и 50 условно здоровых лиц контрольной группы. Повторная оценка функции почек проводилась через 12–18 месяцев. Генотипирование *CYP2C19* (G681A), *CYP2E1* (G1293C), *GSTP1* (Ile105Val) и *GSTM1* (Ins/Del) сочеталось с определением креатинина, цистатина С, суточной альбуминурии, малонового диальдегида и активности глутатион-S-трансферазы, каталазы и супероксиддисмутазы. Примененные методы соответствуют цели и задачам исследования.

Третья глава содержит результаты анализа частот генетических вариантов, их соответствия равновесию Харди–Вайнберга и популяционным данным, а также сопоставление генотипов с показателями функции почек и окислительного статуса. Для пациентов с сахарным диабетом 1 типа описаны ассоциации гетерозиготных вариантов *CYP2C19* (G681A) и *CYP2E1* (G1293C) с гиперфильтрацией, альбуминурией и повышением малонового диальдегида; варианты *GSTP1* и *GSTM1* показали связь преимущественно с показателями окислительного статуса. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наиболее выраженные изменения установлены для Ile/Val варианта *GSTP1*: повышение альбуминурии в 2,1 раза и малонового диальдегида в 1,4 раза при более низкой скорости клубочковой фильтрации. Отдельно представлены результаты динамического наблюдения; статистически значимой связи генотипов с изменением СКФ и альбуминурии за период наблюдения не получено, что корректно отражено в пятом выводе.

Четвертая глава посвящена корреляционному анализу, построению модели бинарной логистической регрессии и обоснованию диагностического алгоритма. В объединенной когорте пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (n=200) статистически значимые результаты получены для Ile/Val варианта *GSTP1*: в модель вошли СКФ (ОШ=0,945; 95% ДИ 0,90–0,98) и суточная альбуминурия (ОШ=3,245; 95% ДИ 1,038–10,56), площадь под ROC-кривой составила 0,8573. На основании совокупности данных предложен дифференцированный алгоритм для сахарного диабета 1 и 2 типа, включающий

оценку функции почек, генетическое тестирование и, при выявлении неблагоприятных вариантов, исследование показателей окислительного статуса. Два клинических примера показывают предполагаемую последовательность применения алгоритма.

В заключении результаты сопоставлены с данными литературы и обобщены с позиций персонализированной клинической лабораторной диагностики. Шесть выводов отвечают цели и задачам исследования и отражают как положительные результаты, так и отсутствие статистически значимой генетической ассоциации с краткосрочной динамикой функции почек. Практические рекомендации адресованы врачам клинической лабораторной диагностики, нефрологам и эндокринологам. Раздел перспектив дальнейшей разработки темы логично указывает на необходимость расширения панели маркеров, изучения эпигенетических факторов и последующей валидации комплексного алгоритма.

Замечания и вопросы

Диссертация оценивается положительно, вместе с тем отдельные положения нуждаются в уточнении:

1. Каковы ориентировочные затраты на тестирование этих маркеров и как это соотносится с экономической эффективностью ранней диагностики диабетической нефропатии?
2. Какие причины (технические, экономические, организационные) могут препятствовать внедрению этих биомаркеров в клиническую практику?

Заключение

Диссертационная работа Костюшок Надежды Яновны «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – установление генетико-биохимических ассоциаций диабетического поражения почек и разработку на их основе алгоритма ранней стратификации риска пациентов с диабетической

нефропатией, имеющей существенное значение для клинической лабораторной диагностики.

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, обоснованности и достоверности результатов, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а Костюшок Надежда Яновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой биологической и химической технологии,
заведующий лабораторией биохимической генетики и метаболомики
НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук доцент



Азарова Юлия Эдуардовна

«20» 08 2026 г.

Контактные данные:

Адрес места работы: 305041, г. Курск, ул. Ямская, д. 18.

Телефон: +7 (4712) 53-35-13; e-mail: azarovaje@kursksmu.net.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Ю. Э. Азаровой удостоверяю:

Начальник управления
персоналом и кадровой работы



Сорокина Наталья Николаевна