

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Д.М.Н., профессор

2026 года



о научно-практической значимости диссертационной работы Костюшок Надежды Яновны на тему «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы диссертационной работы Костюшок Н.Я. «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии» не вызывает сомнений и определяется высокой медико-социальной значимостью сахарного диабета и его хронических осложнений. Диабетическая нефропатия относится к числу наиболее клинически значимых микрососудистых осложнений сахарного диабета, во многом определяющих прогноз пациента, риск прогрессирования хронической болезни почек, вероятность развития терминальной почечной недостаточности, потребность в заместительной почечной терапии, а также уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Особую значимость проблема приобретает в связи с тем, что диабетическое поражение почек длительное время может протекать малосимптомно или субклинически, тогда как клинически

очевидные проявления нередко формируются уже на стадии устойчивых структурно-функциональных изменений почечной ткани. В клинической практике для оценки состояния почек у пациентов с сахарным диабетом традиционно используются креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, цистатин С, показатели белкового обмена и ряд биохимических маркеров. Однако данные параметры во многих случаях отражают уже сформировавшиеся нарушения функции почек и не всегда позволяют своевременно выделить пациентов с высоким риском неблагоприятного течения диабетической нефропатии на доклиническом этапе. В этой связи особое значение приобретает поиск более ранних и патогенетически обоснованных предикторов прогрессирования диабетического поражения почек. Перспективным направлением является изучение молекулярно-генетических факторов, связанных с индивидуальными особенностями биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, активности процессов свободнорадикального окисления и оксидативного стресса. Указанные механизмы имеют непосредственное отношение к повреждению эндотелия, нарушению микроциркуляции, поражению клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек, а также к формированию диабетических микроангиопатий.

Таким образом, диссертационная работа направлена на решение актуальной научной задачи клинической лабораторной диагностики — определение молекулярно-генетических и биохимических маркеров диабетической нефропатии, способных повысить эффективность раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования почечной дисфункции. Полученные результаты имеют значение для клинической лабораторной диагностики, эндокринологии и нефрологии, поскольку создают основу для персонализированной стратификации риска, индивидуализации диспансерного наблюдения и своевременного начала нефропротективных и антиоксидантных профилактических мероприятий.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы состоит в комплексной оценке полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в сопоставлении с биохимическими маркерами оксидативного стресса и показателями функционального состояния почек у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. В качестве молекулярно-генетических маркеров автором изучены полиморфные варианты генов CYP2E1 (*G1293C*), CYP2C19 (*G681A*), GSTP1 (*Ile105Val*), GSTM1 (*Del*), а в качестве биохимических маркеров — активность глутатион-S-трансферазы, супероксиддисмутазы, каталазы и уровень малонового диальдегида.

В работе установлена ассоциация отдельных гетерозиготных вариантов генов CYP2E1, CYP2C19 и GSTP1 с усилением свободнорадикального окисления, повышением уровня малонового диальдегида, изменением активности ферментов антиоксидантной защиты и неблагоприятными характеристиками функционального состояния почек. Особое значение имеет выявление роли генотипа Ile/Val гена GSTP1 (*Ile105Val*), который, по данным автора, коррелирует с повышением суточной альбуминурии и снижением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Научная новизна также заключается в разработке диагностического алгоритма, позволяющего прогнозировать риск тяжелого течения диабетической нефропатии на основании сочетанного анализа молекулярно-генетических и биохимических маркеров. Такой алгоритм имеет значение не только для уточнения патогенетических механизмов диабетического поражения почек, но и для прикладной клинической лабораторной диагностики, поскольку предлагает последовательность лабораторных действий для выделения группы повышенного риска пациентов с тяжелым течением диабетической нефропатии.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов обеспечивается корректным дизайном исследования, включением пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, наличием контрольной группы, применением современных лабораторных и молекулярно-генетических методов, а также использованием адекватных методов статистической обработки данных. В исследование были включены 100 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, 100 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и 50 лиц контрольной группы. Автором подробно описаны критерии включения и исключения, что повышает воспроизводимость исследования и снижает риск влияния неконтролируемых факторов.

Для оценки углеводного обмена использованы показатели глюкозы венозной плазмы и гликированного гемоглобина. Функциональное состояние почек оценивалось с применением расчетной скорости клубочковой фильтрации, креатинина, мочевины, цистатина С, суточной альбуминурии/протеинурии. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы оценивалось по активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы и уровню малонового диальдегида. Молекулярно-генетическое тестирование выполнено методом аллель-специфической ПЦР с электрофоретической детекцией и методом ПЦР в режиме реального времени с использованием сертифицированных наборов реагентов.

Следует отметить, что автором проведено динамическое наблюдение пациентов через 12–18 месяцев после первичного исследования. Такой подход повышает клиническую ценность работы, поскольку позволяет не ограничиваться одномоментной оценкой лабораторных показателей, а проанализировать их связь с последующим изменением функции почек. Результаты логистического регрессионного анализа и ROC-анализа в отношении генотипа Ile/Val гена GSTP1 подтверждают прикладную

направленность исследования и возможность использования выявленных закономерностей для стратификации риска.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается корректно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объемом клинического материала, использованием современных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных данных. Выводы диссертации логично вытекают из результатов собственного исследования, соответствуют поставленным задачам и подтверждаются выявленными взаимосвязями между полиморфными вариантами генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, показателями оксидативного стресса и функциональным состоянием почек у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Практические рекомендации имеют клинко-лабораторную направленность и могут быть использованы для ранней стратификации риска прогрессирования диабетической нефропатии.

Результаты, полученные в рамках научного исследования, были представлены на IX (XXVIII) национальном диабетологическом конгрессе с международным участием под названием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (05-07.09.2022), на Втором Южно-российском медицинском конгрессе, который прошел в Краснодаре 08.06.2022, а также на международной онлайн-конференции «Генетические технологии в трансляционной медицине» (г. Томск, 09.09.2022). Опубликованы тезисы на международном конгрессе по клинической лабораторной диагностике IFCC WORLDLAB 2024 Congress 26-30 May 2024 в Дубаи. Апробация диссертационной работы была проведена на заседании кафедры Клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и

медицинских технологий Федерального медико- биологического агентства» 24.04.2024 года. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол №91 от 29.09.2020 года) и Этическим Комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА Минздрава России (протокол №1 2024 от 12.02.2024 года)

Высокая научная ценность подтверждается публикациями в 20 научных изданиях. По теме диссертационного исследования получено 3 патента на полезные модели и 2 патента на изобретения.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Костюшок Надежды Яновны изложена на 130 страницах машинописного текста. В диссертацию включены 4 главы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов и две главы, посвященные собственным результатам исследования. В конце представлен список литературы, состоящий из 191 источников (76 – отечественных и 115 зарубежных). Работа выполнена на базе Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». Научный руководитель — доктор медицинских наук, доцент Горнов Сергей Валерьевич.

Цель исследования сформулирована четко и соответствует современному направлению развития персонализированной лабораторной медицины: определить молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии на основе анализа полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты. Для достижения цели автором поставлены логически взаимосвязанные задачи, включающие оценку распространенности полиморфных вариантов генов, установление взаимосвязи между генетическими и биохимическими маркерами, анализ их влияния на течение диабетической нефропатии, а также разработку диагностического алгоритма.

В первой главе представлен анализ современных данных о патогенезе диабетической нефропатии, роли оксидативного стресса, антиоксидантной защиты и генетических факторов в развитии диабетического поражения почек. Обоснована актуальность поиска ранних лабораторных и молекулярно-генетических предикторов прогрессирования нефропатии.

Во второй главе описаны дизайн, материалы и методы исследования. Представлены группы пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и контрольная группа, критерии включения и исключения, методы биохимической, молекулярно-генетической и статистической оценки.

В третьей главе изложены результаты изучения связи полиморфных вариантов генов CYP2E1, CYP2C19, GSTP1, GSTM1 с биохимическими показателями, активностью ферментов антиоксидантной защиты, уровнем малонового диальдегида и показателями функции почек у пациентов с сахарным диабетом.

В четвертой главе проведен анализ взаимосвязи генетических маркеров с прогрессированием почечной дисфункции. Наиболее значимым результатом является выявление роли полиморфизма Ile/Val гена GSTP1 (Ile105Val) как предиктора неблагоприятного течения диабетической нефропатии.

В заключении обобщены результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором предложен алгоритм ранней диагностики диабетической нефропатии, основанный на комплексной оценке молекулярно-генетических и биохимических маркеров, что имеет практическое значение для клинической лабораторной диагностики, эндокринологии и нефрологии.

Автореферат отражает содержание диссертации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении представлений о роли генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в патогенезе диабетической нефропатии. Полученные данные дополняют существующие сведения о генетической

предрасположенности к хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом и позволяют рассматривать оксидативный стресс как одно из ключевых связующих звеньев между генетическим профилем пациента и клиническим течением диабетического поражения почек.

Практическая значимость работы выражается в предложении диагностического алгоритма раннего выявления пациентов с повышенным риском прогрессирования диабетической нефропатии. Для пациентов с сахарным диабетом 1 типа автор предлагает учитывать генетические варианты CYP2E1 (*G1293C*), CYP2C19 (*G681A*) и GSTP1 (*Ile105Val*), а для пациентов с сахарным диабетом 2 типа — CYP2E1 (*G1293C*) и GSTP1 (*Ile105Val*). При выявлении неблагоприятных генетических вариантов обосновано проведение углубленной оценки оксидативного статуса и более активное клиническое наблюдение.

Предложенный подход имеет выраженную практическую направленность для клинико-диагностических лабораторий. Включение молекулярно-генетического тестирования и биохимической оценки оксидативного стресса в систему раннего лабораторного контроля может способствовать формированию групп высокого риска, оптимизации диспансерного наблюдения, своевременному применению нефропротективных стратегий и снижению вероятности позднего выявления хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом.

Практическую значимость подтверждает наличие результатов интеллектуальной деятельности: автором указаны патенты Российской Федерации на способы раннего прогнозирования риска развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 2 типа, а также патенты/свидетельства на программные решения, связанные с оценкой риска протеинурии и отклонения показателей свободнорадикального окисления. Данные обстоятельства свидетельствуют о прикладном характере исследования и возможности последующей трансляции его результатов в лабораторную практику.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в практической деятельности врачей клинической лабораторной диагностики, эндокринологов, нефрологов и врачей общей практики, а также в учебном процессе медицинских вузов, при подготовке ординаторов и аспирантов по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

Соискателем разработан и внедрен в клиническую практику ООО «Молодо» и ООО «Киндермедикалгрупп» диагностический алгоритм ранней диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа; Результаты диссертационной работы используются в процессе лекционного практического обучения ординаторов и аспирантов кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства;

Замечания и вопросы

Может ли гипергликемия нарушать посттрансляционный процессинг уромодулина и этим снижать его функцию системного антиоксиданта?

Заключение

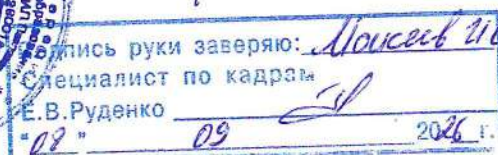
Диссертационная работа Костюшок Надежды Яновны «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры диабетической нефропатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научно-практическая задача клинической лабораторной диагностики — обоснование молекулярно-генетических и биохимических маркеров, ассоциированных с риском неблагоприятного течения

диабетической нефропатии, и разработка диагностического алгоритма ранней стратификации пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациях на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Костюшок Надежда Яновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.8.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России (протокол № 9/2026 от 2 сентября 2026 года).

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России д.м.н., доцент _____ Моисеев Иван Сергеевич



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>