

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Корбута Антона Ивановича

«Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность рассматриваемого диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена как широким распространением сахарного диабета 2 типа, осложненного поражением почек, в популяции, так и необходимостью изучения механизмов реализации благоприятных эффектов лекарственных препаратов, показанных ранее в ходе крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Диссертационная работа А.И. Корбута, автореферат которой представлен для ознакомления посвящена оценке роли подоцитов в развитии хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете 2 типа, а также изучению нефропротекторного действия ингибитора ДПП-4 линаглиптина в модели данного заболевания.

В клинической части работы проведена идентификация клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов у больных сахарным диабетом 2 типа. Впервые дана комплексная оценка факторов риска альбуминурического и нормоальбуминурического вариантов ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа. Впервые определены маркеры дисфункции подоцитов при различных вариантах течения ХБП у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что развитие альбуминурических вариантов ХБП ассоциировано с увеличением мочевой экскреции подоцитарных белков – нефрина и подоцина.

В экспериментальной части исследований представлены результаты морфологической оценки повреждения подоцитов при моделировании сахарного диабета 2 типа (мыши линии *db/db*), а также нефропротекторного действия ингибитора ДПП-4 линаглиптина на фоне развития подоцитопатии. Стоит отметить адекватность дизайна экспериментальной части исследования, приближенного в клиническому протоколу исследований, где предусмотрены группы контроля без сахарного диабета и группа плацебо, а линаглиптин вводили перорально в фармакологической дозе 10 мг/кг/сут, определенной в более ранних работах. Исследование выполнено на мышах линии *db/db*, зарекомендовавших себя в фармакологических исследованиях как адекватная модель сахарного диабета 2 типа человека. Все исследования проводили в условиях SPF-вивария в течение длительного периода (в течение 56 дней) с соблюдением всех правил гуманного обращения с экспериментальными животными.

Хотелось особенно отметить, что дана полная характеристика структурных признаков развития подоцитопатии у мышей линии *db/db* (увеличение толщины и уменьшение линейной плотности малых отростков подоцитов), что позволяет достоверно судить о наличии у животных сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии. Показано, что уменьшение гломерулярной экспрессии нефрина у мышей линии *db/db* ассоциировано с аккумуляцией жировой ткани, гиперинсулинемией, выраженностью гипертрофии почек, мезангиальной экспансии и увеличением экскреции альбумина с мочой. Введение ингибитора ДПП-4 линаглиптина в дозе 10 мг/кг/сут интрагастрально в течение 8 недель мышам линии *db/db* приводит к уменьшению выраженности гипертрофии почек, экспансии мезангиума клубочков, средней толщины гломерулярной базальной мембраны и малых отростков подоцитов, увеличению линейной плотности малых отростков и гломерулярной экспрессии нефрина. Установлено, что благоприятные эффекты линаглиптина на проявление подоцитопатии носят глюкозо-независимый характер и ассоциированы с уменьшением экскреции альбумина с мочой.

Оценка проявлений диабетической нефропатии в модели и нефропротекторных эффектов линаглиптина проведена с применением как рутинных (измерение массы почек, светооптическая микроскопия), так и более сложных современных методов исследования (иммуногистохимия, электронная микроскопия).

В представленном исследовании корректно сформулированы и решены поставленные цель и задачи. Выводы аргументированы. Полученные результаты экспериментальной части исследования определенно вносят вклад в фундаментальную и прикладную науку и имеют большое значение для дальнейших фармакологических исследований ингибиторов ДПП-4, определяют перспективное направление поиска новых препаратов, нивелирующих повреждение подоцитов при сахарном диабете. Полученные результаты в клинической части исследования позволяют выявить группы пациентов, которым показан прием ингибитора ДПП-4 линаглиптина, что имеет значение для клинической практики.

Результаты исследования опубликованы в 22 печатных работах, из них 4 статьи в журналах перечня ВАК, 10 публикаций в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science, также обсуждены на представительных конгрессах и конференциях в России и за рубежом, использованы для подготовки учебно-методического пособия.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, дает достаточное представление о структуре и содержании диссертации.

Таким образом, ознакомление с авторефератом позволяет дать заключение, что диссертация Корбута Антона Ивановича «Повреждение подоцитов при сахарном диабете 2 типа: маркеры и возможности коррекции» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Заведующая лабораторией фармакологических исследований,
доктор биологических наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),
профессор (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)

Толстикова Татьяна Генриховна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9
Тел.: (383) 330-07-31
e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Подпись зав. лаб. фармакологических исследований,
профессора, д.б.н. Толстиковой Т.Г. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.

Бредихин Роман Андреевич

«20» февраля 2021 г.

