

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «Федеральный научно-
клинический центр физико-
химической медицины Федерального
медико-биологического агентства»
академик РАН, д.б.н., профессор,
Говорун Вадим Маркович



«19» 03 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Одиноквой Ольги Александровны «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.01.04 – биохимия (медицинские науки), 14.01.02 – эндокринология.

Актуальность работы

Несмотря на значительные достижения медицины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, смертность пациентов с сахарным диабетом 2 типа от макрососудистых осложнений остается на достаточно высоком уровне. Важно отметить, что у больных сахарным диабетом с нарушениями углеводного обмена наблюдается прогрессирующее атеросклеротическое повреждение стенки сосудов. При атеросклерозе одним из ведущих факторов сосудистых повреждений является окислительный стресс, приводящий к накоплению карбонильных соединений, вызывающих атерогенную модификацию липопротеидов низкой плотности (ЛНП).

Повышенное образование низкомолекулярных дикарбониллов, таких как глиоксаль и метилглиоксаль, может происходить при увеличении содержания глюкозы, в частности, при диабетической гипергликемии. Тем не менее, участие реакций, сопровождающих развитие окислительного и карбонильного стресса в патогенезе сахарного диабета изучено недостаточно. В связи с этим, тема диссертационной работы Одиноквой О.А., посвященной исследованию молекулярных механизмов карбонильной модификации белков и окислительной деструкции ДНК у больных сахарным диабетом, несомненно, является важной и весьма актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Одиноквой О.А. впервые проведено комплексное исследование карбонильной модификации белков и окислительного катаболизма ДНК у больных сахарным диабетом 2 типа с выраженными нарушениями углеводного обмена. С использованием большого арсенала биохимических, иммунохимических и молекулярно-биологических методов автором диссертации были выявлены метаболические нарушения, сопутствующие развитию сахарного диабета. Так, впервые было показано, что у больных сахарным диабетом наблюдается увеличение уровня карбонил-модифицированных апопротеинов ЛНП, снижение уровня восстановленных тиолов в плазме крови и существенное снижение в эритроцитах активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. В модельных экспериментах было установлено, что снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах может быть вызвано модификацией молекул фермента под действием низкомолекулярных дикарбониллов – глиоксаля и метилглиоксаля, способных накапливаться в крови пациентов с сахарным диабетом. Одновременно у больных сахарным диабетом было обнаружено снижение длины теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови и накопление в плазме крови и моче конечного продукта катаболизма ДНК – 8-гидрокси-

гуанина. Весьма важным результатом работы является выявление достоверной отрицательной корреляции между активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах и уровнем гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом, что может служить основой для разработки дополнительного лабораторного теста определения тяжести заболевания.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе был использован большой арсенал современных биохимических, иммунохимических и молекулярно-биологических методов анализа, что в сочетании с адекватной статистической обработкой данных позволяет судить о достоверности полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований, хорошо аргументированы и логически вытекают из представленных результатов. В исследовании использован большой объем современных литературных источников. Работа является итогом длительного изучения и личного вклада автора в разработку темы.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты диссертационной работы Одиноквой О.Л. вносят значительный вклад в существующую систему представлений о молекулярных механизмах карбонильной модификации белков и окислительного катаболизма ДНК при развитии сахарного диабета 2 типа. Полученные автором данные имеют важное значение для практической медицины, поскольку свидетельствуют о том, что исследование параметров окислительного и карбонильного стресса может быть использовано для оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии больных сахарным диабетом с нарушениями углеводного обмена. На основании исследования активности супероксиддисмутазы в эритроцитах может быть предложен дополнительный тест для характеристики тяжести заболевания

сахарным диабетом, который может быть более простым и доступным при осуществлении в условиях неспециализированных лечебных учреждений.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» и федерального казенного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Министерства внутренних дел Российской Федерации». Результаты работы используются также в учебном процессе кафедры эндокринологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Характеристика диссертационной работы.

Диссертационная работа Одиноквой О.А. построена традиционно, изложена на 99 страницах машинописного текста и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, заключение, практические рекомендации, выводы, список сокращений. Список литературы содержит 216 источников. Тема диссертации соответствует заявленной научной специальности.

Во введении раскрыта актуальность темы исследования, сформулированы его цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные научные положения. В обзоре литературы дана подробная информация о развитии окислительного стресса при атеросклерозе и о предпосылках возникновения карбонильного стресса при сахарном диабете. В частности, освещены процессы окислительной модификации биополимеров и деструкции нуклеиновых кислот,

развивающиеся при воздействии свободных радикалов, причем выделены нерешенные проблемы, обуславливающие актуальность настоящего исследования. В главе «материалы и методы» содержится подробное описание материалов исследования, включающее подробную характеристику пациентов (критерии включения их в исследование), а также изложение использованных в работе современных биохимических, иммунохимических и молекулярно-биологических методов. В третьей главе изложены собственные данные автора и дано их обсуждение. При этом описано изменение параметров окислительного и карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нарушениями углеводного обмена по сравнению с практически здоровыми людьми и пациентами с ИБС и гипертонической болезнью без нарушений углеводного обмена. Проанализировано изменение параметров окислительного стресса при достижении компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом. Представлены данные о влиянии природных дикарбониллов на активность супероксиддисмутазы эритроцитов *in vitro*. Заключение дано в виде отдельного раздела, в котором автор подводит основные итоги исследования. Сформулированные выводы хорошо обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и отличаются четкостью формулировок. Предлагаемые практические рекомендации вытекают из результатов диссертации и могут быть использованы в практике лечебной работы.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

Научные положения диссертации Одиноквой О.А. полностью отражены в 3 печатных работах в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования РФ для публикаций материалов диссертационных работ. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. По результатам исследования зарегистрирован патент на изобретение.

Результаты были доложены на всероссийских научных конференциях. Автореферат диссертационной работы достаточно полно отражает ее содержание и оформлен согласно принятым требованиям.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных недостатков в рассматриваемой работе не выявлено. Однако, следует отметить, что правильно кислоту HOCl на русском языке следует называть хлорноватистая, а не гипохлорная. В главе «Обзор литературы» для лучшего восприятия материала следовало бы выделить подразделы. В тексте диссертации нет четкого ответа на вопрос о том, можно ли считать, что 8-гидрокси-гуанин в крови образуется только при окислительной деструкции ДНК и какими доказательствами можно подтвердить, что 8-гидрокси-гуанин является маркером окислительного стресса.

Выявленные недочеты не умаляют ценности представленных результатов.

Заключение

Диссертация Одиноквой Ольги Александровны на тему «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. В работе проведено исследование параметров окислительного/карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, их изменения при компенсации углеводного обмена, выявлены показатели, которые могут быть предложены в качестве маркеров для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Одиноквой Ольги Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а автор

диссертации заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.01.04 – биохимия (медицинские науки) и 14.01.02 – эндокринология.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и одобрен на заседании отдела биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 03/19 от 19.03.2019 г).

Заведующий лабораторией морфологии,
доктор медицинских наук (специальность 03.00.25
- гистология, цитология, клеточная биология),
профессор
Гусев Сергей Андреевич



Контактная информация:

Адрес: 119435 Российская Федерация,
г. Москва, ул. Малая Пироговская, дом 1а
Телефон: +7 (499) 246-77-21

E-mail: info@rcrcm.org

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины Федерального
медико-биологического агентства»: <http://rcrcm.org/>

Подпись д.м.н., профессора, Гусева С.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России,
кандидат биологических наук




Е.С. Кострюкова