

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, академика РАН, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, научного руководителя ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Колесниковой Любови Ильиничны на диссертационную работу Одиноквой Ольги Александровны «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.084.05 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки), 14.01.02 – Эндокринология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

В настоящее время сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, обусловленную его высокой распространенностью, тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. Заболевание находится на третьем месте среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, и, по определению экспертов ВОЗ, «сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран». Рядом исследований установлено, что свободнорадикальные процессы играют важную роль в этиологии и патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз, нейродегенеративные болезни, катаракта и др. В то же время, данных о роли окислительных процессов в этиологии и патогенезе сахарного диабета недостаточно. Связано это, в частности, с тем, что экспериментальные модели диабета не вполне адекватно отражают молекулярный механизм, сопутствующий развитию диабета у человека. Кроме того, выполненные работы могут быть подвергнуты критике вследствие того, что при

исследовании сахарного диабета для доказательства наличия окислительного стресса зачастую используются не вполне специфичные методы (например, определение малонового диальдегида по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой). В связи с этим, основной целью диссертационной работы Одиноквой О.А. было исследование важной и актуальной проблемы современной биохимии – изучению влияния окислительного и карбонильного стресса на окислительную модификацию биополимеров и деструкцию теломерной ДНК. Актуальность данной диссертационной работы состоит также в том, что выявление отдельных параметров свободнорадикальных реакций достаточно важно, поскольку они могут коррелировать с нарушениями углеводного обмена и, следовательно, могут иметь определенное диагностическое и прогностическое значение при терапии сахарного диабета.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В настоящем диссертационном исследовании впервые было выполнено комплексное исследование ключевых параметров окислительного и карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с выраженными нарушениями углеводного обмена. Автором диссертации было убедительно показано, что при сахарном диабете одновременно происходит как карбонильная модификация белков (МДА-зависимая модификация ЛНП, карбонильная модификация молекул антиоксидантных ферментов), так и окислительная деструкция молекул ДНК (снижение длины теломерных повторов в хромосомах и накопление 8-гидрокси-гуанина).

Возможность карбонильной модификации супероксиддисмутазы была подтверждена в модельных экспериментах при инкубации эритроцитов человека с глиоксалем и метилглиоксалем.

Достоинством диссертационной работы Одиноквой О.А. является то, что впервые была установлена корреляционная взаимосвязь между активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах больных сахарным диабетом 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина, что может служить



основой для разработки дополнительного диагностического и прогностического биохимического теста при терапии больных сахарным диабетом.

Получены новые данные, что при сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом происходит существенное снижение уровня карбонил-модифицированных ЛНП, что может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством наблюдений, использованием в работе современных и адекватных методов исследования, корректным выполнением статистической обработки полученных экспериментальных результатов современными методами статистического анализа. Автором диссертации выполнен большой объем исследований с использованием разнообразных биохимических, иммунохимических и молекулярно-биологических методов, что позволило убедительно обосновать концепцию о важной роли окислительного и карбонильного стресса в патогенезе сахарного диабета. Решение задач исследования логично вытекает из поставленной цели работы.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Полученные данные способствуют углублению представлений о молекулярных механизмах свободнорадикального повреждения белков и нуклеиновых кислот при сахарном диабете 2 типа. Результаты исследований имеют определенное практическое значение, в частности, выявленное в диссертационной работе изменение содержания окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности может быть использовано в качестве дополнительного критерия для оценки тяжести заболевания. Выявленная корреляция между степенью карбонильной модификации супероксиддисмутазы в эритроцитах и уровнем гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа может

служить основой для разработки дополнительного биохимического теста для оценки тяжести заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация Одиноквой О.А. изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 99 страниц, библиографический указатель включает 216 источников (45 отечественных, 171- зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 23 рисунками и содержит 8 таблиц.

Во введении автор обосновывает актуальность темы и степень ее разработанности, после чего логично формирует цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором на основании изучения современных научных источников анализируются современные представления о патогенезе сахарного диабета 2 типа, обсуждается возможность протекания свободнорадикальных процессов при диабетической гипергликемии.

В главе 2 представлено подробное описание материалов и методов исследования, критерии включения и исключения пациентов основных групп и групп сравнения из данного исследования, характеристика обследованных больных СД 2 типа, описание клинических и биохимических методов исследования, использовавшихся в работе, методов статистической обработка полученных результатов.

В главе 3 излагаются результаты, полученные автором исследования, а также их обсуждение с учетом результатов предшествующих исследований. Материал изложен последовательно и логично подводит к выводам диссертации, которые соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Заключение суммирует основные результаты диссертации и предлагает их трактовку.



## **Полнота изложения основных результатов работы в научных изданиях**

Результаты диссертационной работы Одиноквой О.А. достаточно полно отражены в трех научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По результатам исследования получен патент на изобретение. Результаты исследования доложены на двух авторитетных научно-практических конференциях с международным участием.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует теме и материалу диссертационной работы. Оформление автореферата отвечает требованиям ВАК РФ.

## **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако есть ряд замечаний и вопросов, возникших при рецензировании научной работы.

К числу замечаний по оформлению работы следовало бы отметить, что в тексте диссертации имеются единичные опечатки и стилистические неточности. Можно также посоветовать автору диссертации опубликовать приоритетные результаты работы в международном научном журнале.

Имеется ряд вопросов для обсуждения:

1. Чем можно обосновать постулирование Вами того, что повышение уровня окислительно-модифицированных ЛНП в плазме крови больных СД2 является наиболее корректным показателем, свидетельствующим о наличии окислительного стресса у данной категории больных?

2. Как Вы считаете, показатели окислительного или же карбонильного стресса являются превалирующими в генезе диабетических повреждений сосудов?
3. Изменялись ли значения показателей карбонильного стресса и окислительной деструкции ДНК после проведенной терапии?
4. Согласно литературным источникам, имеются ли данные относительно исследований совокупности показателей окислительного/карбонильного стресса при другой форме диабета – СД 1 типа? И насколько эти результаты сопоставимы с Вашими данными по СД 2 типа?

Следует отметить, что выявленные недостатки в диссертации не являются принципиальными и, ни в коей мере, не снижают новизну, значимость и достоверность выполненного исследования.

### **Заключение**

Диссертация Одиноквой Ольги Александровны на тему: «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки) и 14.01.02 – Эндокринология, представляет собой законченное, самостоятельное научно-квалификационное исследование, в котором решена актуальная научная задача, предлагающая определение различных параметров окислительного и карбонильного стресса в качестве дополнительных критериев тяжести заболевания.

По актуальности избранной темы, объему исследований, примененным методологическим подходам, научной новизне, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор Одиноква Ольга Александровна

заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки) и 14.01.02 – Эндокринология.

Научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктор медицинских наук (специальность 14.03.03 – патологическая физиология), академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Колесникова Любовь Ильинична

/Л.И. Колесникова/

10.04.2019 г.

Контактная информация:

Адрес: 664003 Российская Федерация,

г. Иркутск, ул. Тимирязева, дом 16

Телефон: +7 (3952) 20-73-67

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»: <http://health-family.ru>

Подпись д.м.н., академика РАН, профессора Колесниковой Л.И. заверяю:

И.о. Ученого секретаря ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,

кандидат биологических наук

/М.А. Рашидова/

