

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_ Калинин Р. Е.

«30» \_\_\_\_\_

*декабрь*

2020 г.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Активность цистеиновых катепсинов и уровень карбонилированных белков при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза» выполнена на кафедре биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО.

В период подготовки диссертации соискатель Енгальчева Мария Германовна работала на кафедре биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента.

В 2015 году окончила с отличием Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка об обучении № 1735 выдана в 2020 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего

образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Короткова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, доцент кафедры.

Научный консультант: Петров Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии и психотерапии ФДПО, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы исследования**

Неуклонный рост числа больных с болезнью Альцгеймера, а также серьезные медико-социальные последствия, к которым приводит течение заболевания, свидетельствуют о высокой важности всестороннего изучения проблемы. К настоящему времени не существует единой стройной концепции, которая могла бы объяснить все патогенетические изменения, возникающие в организме пациентов с болезнью Альцгеймера. Однако, не вызывает сомнения, что нарушения протеолитической обработки двух нейрональных белков – белка предшественника амилоида и тау-протеина, лизосомальная дисфункция, а также интенсификация оксидативных процессов в тканях головного мозга вносят существенный вклад в инициацию и прогрессирование нейродегенерации. В связи с этим, определение активности протеаз, в том числе, лизосомальных, определение степени выраженности окислительного стресса является одним из важнейших направлений фундаментальных



исследований.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором были подготовлены и исследованы 75 проб плазмы крови, гомогенатов полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитов пациентов с болезнью Альцгеймера (25), деменцией сосудистого генеза (25), расстройствами приспособительных реакций (25). В пробах определены: активность катепсинов В, L, H; уровень спонтанной и индуцированной окислительной модификации белков, оценен резервно-адаптационный потенциал; уровень веществ низкой и средней молекулярной массы.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов: проверку нормальности распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий), оценка достоверности различий количественных признаков между двумя группами по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест), корреляционный анализ между активностью катепсинов и уровнем окислительной модификации белков проводился с помощью программы с определением коэффициента Спирмена (r). В работе использованы современные методики: фракционирование лейкоцитов путем изопикнического центрифугирования, определение белка биуретовым методом в плазме и по методу Лоури в лизатах лейкоцитов, спектрофлуориметрическое определение активности катепсинов, комплексная оценка содержания продуктов окислительной модификации белков по авторской методике, запатентованной на кафедре биологической химии РязГМУ, спектрофотометрическое определение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы, адекватные цели и задачам исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой

результатов с помощью программ «Microsoft Excel 2016» и «Statistica 10.0», работающие в операционной среде «Windows».

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

### **Новизна результатов проведенных исследований**

Впервые исследована активность цистеиновых катепсинов полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитов пациентов с болезнью Альцгеймера, а также пациентов с деменцией сосудистого генеза. Было выявлено, что болезнь Альцгеймера ассоциирована с нарастанием активности цистеиновых катепсинов В, L, Н в плазме и моноядерных лейкоцитах, а также катепсинов В и Н в полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови. Установлено, что активность катепсина L изменяется в динамике болезни Альцгеймера в моноядерных и полиморфноядерных лейкоцитах.

В ходе исследования впервые определено содержание карбонильных производных модифицированных белков во фракционированных лейкоцитах при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза. Обнаружено достоверное повышение уровня карбонильных производных в моноядерных лейкоцитах, а также истощение резервно-адаптационного потенциала этих клеток. В этой же фракции лейкоцитов обнаружено статистически достоверное повышение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы. Выявлена отрицательная обратная связь средней силы была выявлена между уровнем окислительной модификации белков и активностью катепсина Н полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитов.

### **Практическая значимость результатов проведенных исследований**

Исследование носит преимущественно фундаментальный характер. Представленные в работе экспериментальные данные позволяют оценить метаболические изменения лейкоцитов периферической крови при болезни Альцгеймера (состояние активности цистеиновых протеиназ, уровень



окислительной модификации белка, степень выраженности синдрома эндогенной интоксикации), что может быть учтено при разработке полимодальных диагностических панелей для прижизненной диагностики и мониторинга течения заболевания, обоснования и оценки эффективности проводимой терапии, поиске терапевтических мишеней.

### **Ценность научных работ соискателя**

Научные работы соискателя содержат положения, вносящие вклад в расширение границ и углубление представлений о молекулярных изменениях, протекающих в организме пациентов с болезнью Альцгеймера деменцией сосудистого генеза. Результаты исследований, опубликованные в актуальных тематических изданиях, проанализированы с учетом современных методик и алгоритмов. Полученные данные могут быть применены в дальнейшем для разработки методов оценки эффективности проводимой антиоксидантной терапии для пациентов с вышеуказанными нозологиями.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация посвящена изучению молекулярных процессов, протекающих в лейкоцитах периферической крови при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза.

Она соответствует паспорту специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

1. Сорокина М.Г., Фомина М.А., Петров Д.С., Короткова Н.В. Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ плазмы,

моноядерных и полиморфноядерных лейкоцитов крови при болезни Альцгеймера // Бюллетень Сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 3. С. 83-88.

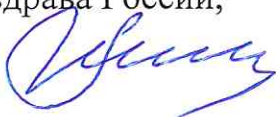
2. Енгальчева М.Г., Фомина М.А., Петров Д.С., Тазина Т.В. Оценка окислительной модификации белков плазмы крови и лейкоцитов при болезни Альцгеймера // Молекулярная медицина. 2020. Т.18, № 5. С. 41-45.

3. Енгальчева М.Г., Короткова Н.В., Петров Д.С., Соколов В.А., Рябков А.Н. Взаимосвязь окислительной модификации белков и активности лизосомальных цистеиновых протеиназ плазмы крови и лейкоцитов при болезни Альцгеймера // Молекулярная медицина. 2020. Т.18, № 6. С. 44-51.

Диссертация «Активность цистеиновых катепсинов и уровень карбонилированных белков при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза» Енгальчевой Марии Германовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Заключение принято на заседании кафедр биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, психиатрии и психотерапии ФДПО, нормальной физиологии с курсом психофизиологии, фармакологии с курсом фармации ФДПО, психиатрии, психологического консультирования и психотерапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 14 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 14 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 07 декабря 2020 г.).

Председатель межкафедрального совещания,  
заведующий кафедрой нормальной  
физиологии с курсом психофизиологии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Лапкин Михаил Михайлович

Подпись профессора Лапкина М.М. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Сучков Игорь Александрович