

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской  
и клинической работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), доктор

медицинских наук, профессор,

чл. корр. РАН



В.В. Фомин

20 18 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Диссертация «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа» выполнена на кафедре эндокринологии лечебного факультета.

В период подготовки диссертации соискатель Одиноква Ольга Александровна являлась заочным аспирантом 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).

В 2009 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 510/Аз выдана в 2018 году федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Ланкин Вадим Зиновьевич, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, руководитель отдела;

Недосугова Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра эндокринологии лечебного факультета, профессор кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы исследования** обусловлена высокими показателями смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), связанными с развитием сердечно-сосудистых осложнений вследствие прогрессирования атеросклероза. Несмотря на успехи современной медицины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, это лишь частично верно для пациентов СД2. Гипергликемия приводит к активации механизмов автоокисления глюкозы и снижению активности антиоксидантной защиты, вызывая чрезмерное накопление свободных радикалов, что способствует развитию окислительного/карбонильного стресса. Однако анализ

существующих литературных данных не позволяет нам сделать однозначный вывод о наличии окислительного/карбонильного стресса при СД2. Была отмечена определенная методическая несостоятельность проведенных ранее исследований, что не позволяло нам сформировать целостное представление о последовательности и значимости окислительной модификации биополимеров у пациентов с СД2 на молекулярном уровне. Таким образом, давно назрела необходимость проведения комплексного исследования, направленного на выяснение механизмов окислительной модификации белков и окислительной деструкции ДНК при СД2, что позволило бы получить конкретные данные об участии окислительных процессов в патогенезе СД2.

### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование параметров окислительного и карбонильного стресса у больных сахарным диабетом 2 типа с выраженными нарушениями углеводного обмена с целью выявления наиболее информативных показателей. У пациентов с СД2 установлено наличие окислительных модификаций белковых молекул, о чем свидетельствует увеличение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности (окЛНП), снижение содержания восстановленных тиолов и снижение активности ключевого антиоксидантного фермента эритроцитов – супероксиддисмутазы (СОД). Были проведены модельные эксперименты, в ходе которых *in vitro* было показано снижение активности СОД под действием природных дикарбониллов – глиоксаля и метилглиоксаля. Исследование, в котором одновременно изучали столь большое число параметров, свидетельствующих о значительной окислительной деструкции молекул ДНК при СД2 проведено впервые. У пациентов с СД2 было выявлено снижение длины теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови и увеличение содержания конечного продукта окислительной деструкции ДНК – 8-гидроксигуанина в

плазме крови и моче больных. Установлено наличие положительных коррелятивных связей между уровнем гликированного гемоглобина и уровнем вторичного продукта свободнорадикального окисления – МДА и содержанием окЛНП, а также между уровнем гликированного гемоглобина и уровнем активности СОД эритроцитов у больных СД2 с выраженными нарушениями углеводного обмена.

### **Научно-практическая значимость**

Определение различных параметров в одном исследовании позволило сделать обоснованный вывод о том, какие параметры являются наиболее информативными для определения окислительного/карбонильного стресса. Одним из наиболее информативных параметров, который может определяться в лабораторных условиях, по мнению авторов, является уровень окЛНП. В проведенном исследовании было показано достоверное снижение содержания окЛНП на фоне проведения эффективной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2. Результаты исследования актуальны для медицинских учреждений, так как для определения содержания окЛНП не нужно большого количества крови, оно может проводиться достаточно просто и быстро. В будущем определение уровня окЛНП может быть использовано. В качестве еще одного параметра, свидетельствующего о наличии окислительного стресса можно использовать и ключевой антиоксидантный фермент эритроцитов – СОД, по активности которого можно судить о длительности и выраженности нарушений углеводного обмена у пациентов СД2.

### **Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации**

Соискатель самостоятельно проводила анализ литературных источников по теме работы, сформулировала цель и задачи исследования, участвовала в выборе методов исследования. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Одиноковой О.А., получены ею самостоятельно на базе ГБУЗ ГКБ № 67

имени Л.А. Ворохобова ДЗМ, отдела биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Российской Федерации, а также кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автором были набраны в исследование 158 пациентов, проведен анализ их историй болезни. Соискателем проведен физикальный осмотр и обследование пациентов, больные были разделены на группы. Автор проводила измерение активности антиоксидантных ферментов. Также произведена интерпретация полученных данных, систематизация и статистическая обработка результатов. Подготовлены публикации по результатам выполненной работы. Рукопись диссертации подготовлена автором самостоятельно.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 158 пациентов с СД2. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования достаточного количества пациентов с СД2. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Первичная документация проверена, и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

#### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Материалы исследования используются в практической работе I и II эндокринологических отделений ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, а также в качестве лекционного и практического материала на кафедре эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

1. Сахароснижающая терапия подавляет интенсификацию свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности у больных сахарным диабетом типа 2 [Текст] / А.К. Тихазе [и др.] // Кардиологический вестник – 2014. – Т. 9, №4. – С.72-77. – (Соавт.: **О.А. Одинокова**, Г.Г. Коновалова, Л.В. Недосугова, В.З. Ланкин).
2. Окислительный стресс и укорочение теломеров в лейкоцитах крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Н.А. Дорощук [и др.] // Кардиологический вестник . – 2016. – Т. 11, №2. – С.56-60. – (Соавт.: В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, **О.А. Одинокова**, Г.Г. Коновалова, А.Ю. Постнов).
3. Окислительный и карбонильный стресс как факторы модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете [Текст] / В.З. Ланкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №10. – С.46-50. – (Соавт.: А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова, **О.А. Одинокова**, Н.А. Дорощук, И.Е. Чазова).

Также по результатам работы получен патент:

Патент 2629398 РФ, МПК G01N33/15, G01N33/48. Способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием кинетической модели медь-инициированного свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности плазмы крови человека [Текст] / В.З. Ланкин [и др.]; патентообладатель: ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (RU). – № 2016129527. – заявл. 19.07.2016. – опубл. 29.08.2017. – Бюл. №25 – (Соавт.: В.З. Ланкин, Н.В. Кандалинцева, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе, С.В. Хольшин, С.Е. Ягунов, **О.А. Одинокова**).

**Основные положения диссертации** были доложены и обсуждены на Международной заочной научно-практической конференции «Наука и образование в XXI веке», г. Тамбов, 30.09.2013. и на VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века», г. Москва, 28.02.-03.03.2018.

### **Ценность научных работ соискателя**

Обнаруженное повышение уровня окислительно модифицированных ЛНП в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа является наиболее корректным показателем, свидетельствующим о наличии окислительного стресса, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия тяжести заболевания. Выявленная корреляция между активностью супероксиддисмутазы и уровнем HbA<sub>1c</sub> в эритроцитах больных сахарным диабетом 2 типа может служить основой для разработки принципиально нового метода диагностики и определения тяжести сахарного диабета 2 типа, причем этот метод выгодно отличается простотой осуществления, отсутствием необходимости дорогостоящей аппаратуры и возможностью длительного хранения замороженных образцов.

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

Диссертация посвящена исследованию процессов окислительного/карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Она соответствует паспортам специальностей 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки), 14.01.02 – Эндокринология.

### **Заключение**

Диссертация Одиноквой Ольги Александровны на тему «Клиническая значимость исследования параметров окислительного/карбонильного стресса при сахарном диабете 2 типа» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.01.04 – Биохимия, 14.01.02 – Эндокринология.

Заключение принято на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), отдела биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» - 25 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 10 от «29» августа 2018 г.

Председатель конференции:  
заведующий кафедрой эндокринологии  
лечебного факультета Федерального  
государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор,

Петунина Нина Александровна

