

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Дубинина Михаила Васильевича  
на диссертацию Чепрасовой Анны Александровны  
«Половые особенности и взаимосвязь обмена веществ и  
свободнорадикального гомеостаза у больных сахарным диабетом»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.4. – Биохимия.**

### **Актуальность темы исследования.**

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, характеризующуюся не только высокой распространенностью, но и тяжелыми осложнениями, обусловленными хронической гипергликемией и окислительным стрессом. В условиях роста заболеваемости СД во всем мире особую актуальность приобретают исследования, направленные на углубление понимания патогенетических механизмов заболевания, поиск новых биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга, а также разработку персонализированных подходов к терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента, в том числе половой принадлежности.

Использование слюны в качестве биоматериала для неинвазивной диагностики является перспективным и активно развивающимся направлением, позволяющим минимизировать дискомфорт для пациентов при многократных исследованиях. В этой связи комплексное изучение биохимического состава слюны, отражающего системные метаболические нарушения и окислительный стресс при СД, представляет значительный научный и практический интерес.

Диссертационная работа Чепрасовой А.А. посвящена решению актуальной задачи – выявлению половых особенностей взаимосвязи метаболических параметров и показателей свободнорадикального гомеостаза в крови и слюне у больных СД 1 и 2 типа. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о патогенезе СД и открывают новые возможности для неинвазивной лабораторной диагностики.

### **Общая характеристика, структура и оформление диссертации.**

Структура диссертации стандартна для работ подобного рода. В работе представлены: список сокращений, введение, обзор литературы (глава 1), глава, содержащая описание материалов и методов исследования (глава 2), главы с

описанием и обсуждением результатов собственного исследования (глава 3), заключение, выводы, список литературы (292 источника). Иллюстративный материал представлен 13 таблицами и 16 рисунками.

Диссертационная работа включает литературный обзор, в котором обобщаются современные сведения о распространенности, этиологии и патогенетических механизмах СД, о роли окислительного стресса в развитии патологии. Особое внимание уделено половым особенностям течения СД. Описаны особенности биохимических параметров углеводного, липидного и белкового обмена в организме больных СД 1 и 2 типа. Подробно описаны вопросы функционирования и регуляции антиоксидантной системы организма.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных биохимических, молекулярно-биологических и иммунологических методов, подробно описанных во 2 главе. Измерение биохимических параметров сыворотки крови осуществлялось с использованием стандартизированных методик. Количественное определение уровня глюкозы в образцах слюны осуществлялось с применением глюкозооксидазного метода. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в пробах слюны определялась посредством ферментативного фотоколориметрического анализа. Содержание белка в слюне устанавливалось унифицированным методом, основанным на биуретовой реакции. Концентрация катионов цинка в слюне измерялась с использованием качественного варианта дитизонового метода. В исследовании измеряли биохемилюминесценцию слюны и определяли светосумму, интенсивность вспышки и тангенс угла падения кинетической кривой. Содержание диеновых конъюгатов определяли спектрофотометрически, активность супероксиддисмутазы и каталазы — также спектрофотометрически. Шапероноподобную активность выявляли через ингибирование агрегации инсулина, а содержание 8-ОН-дезоксигуанозина — методом конкурентного иммуноферментного анализа. Пуриновые метаболиты определяли хроматографически с использованием системы FPLS® System. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием современных методов анализа, что позволило сделать обоснованные выводы о состоянии метаболических процессов в организме больных СД 1 и 2 типа.

В главе 3 представлены результаты исследования влияния окислительного стресса на организм в зависимости от типа СД и пола пациента. В ходе исследования были выявлены повышенные уровни биомаркеров повреждения ДНК и перекисного окисления липидов, а также снижение антиоксидантной активности у пациентов с СД 1 и 2 типа. Эти данные свидетельствуют о выраженном повреждающем воздействии окислительного стресса. Также было установлено повышение шапероноподобной активности слюны у пациентов обоих полов, что играет важную компенсаторную роль в условиях нарастающего окислительного стресса и активации апоптоза. Были выявлены закономерности изменения уровня пуриновых метаболитов в слюне, что указывает на развитие ишемических процессов и нарушение энергетического обеспечения тканей при СД. Были обнаружены значимые корреляционные связи между биохимическими параметрами углеводного, липидного, белкового и пуринового метаболизма, уровнем цинка и маркерами свободнорадикального гомеостаза как в крови, так и в слюне у пациентов с СД. Эти зависимости более выражены у мужчин с СД 1 типа и у женщин с СД 2 типа.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации научные работы соответствуют содержанию диссертации.

**Степень достоверности результатов исследований, положений и заключения.**

Достоверность научных результатов и выводов, представленных в диссертации, обеспечивается продуманной организацией исследования, репрезентативным объемом клинического материала (120 человек), а также применением современных и адекватных задачам работы биохимических, иммуноферментных и хроматографических методов. Использование стандартизированных наборов реагентов и оборудования, подробное описание методик в главе 2 позволяют считать полученные данные воспроизводимыми.

Статистическая обработка данных проведена на современном уровне с использованием пакетов Microsoft Office Excel и STADIA 7.0. Применение параметрических и непараметрических критериев, корреляционного анализа с коэффициентом Пирсона соответствует задачам работы и характеру получаемых данных, что обеспечивает обоснованность выводов.

Выводы работы логически вытекают из полученных данных, критически осмыслены и соотнесены с современными литературными данными, что отражено в обзоре литературы (глава 1) и обсуждении результатов (глава 3). Основные положения диссертации апробированы на международных конференциях и опубликованы в 10 научных работах, включая статьи в журналах из перечня ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также патент на изобретение, что говорит о признании научным сообществом.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая ценность исследования.**

Диссертационное исследование дополняет представления о фундаментальных процессах, лежащих в основе развития СД. В рамках исследования были проанализированы биохимические параметры углеводного, липидного, белкового и нуклеотидного метаболизма у мужчин и женщин, страдающих СД 1 и 2 типа, а также в контрольной группе. Установлены половые особенности процессов свободнорадикального окисления в слюне при гипергликемии. Выявлены различия в работе системы антиоксидантной системы в зависимости от пола и степени гипергликемии.

Автор впервые осуществил сопоставимый всесторонний анализ обширного перечня биохимических индикаторов в обоих типах биологических материалов, подтвердив существенность влияния половой принадлежности на формирование и течение диабетической патологии. Эти сведения позволяют углублённо оценить особенности течения СД и дифференцированно подходить к выбору оптимальных терапевтических стратегий.

Теоретическая значимость работы заключается в существенном расширении фундаментальных представлений о роли полового диморфизма в патогенезе СД, в частности, в особенностях развития окислительного стресса, нарушениях энергетического обмена и активации компенсаторных механизмов. Полученные данные углубляют понимание механизмов системного воздействия гипергликемии на организм и вносят вклад в развитие концепции неинвазивной биомедицинской диагностики.

Практическая значимость определяется перспективой использования полученных результатов для разработки новых неинвазивных тест-систем для

оценки выраженности окислительного стресса и метаболических нарушений при СД 1 и 2 типа с учетом пола пациента. Комплекс предложенных биомаркеров слюны (параметры БХЛ, активность СОД и КАТ, уровень 8-OHdG, шапероноподобная активность, соотношение пуринов) может быть положен в основу новых диагностических и мониторинговых подходов, что расширит возможности клинической лабораторной диагностики. Результаты работы уже внедрены в учебный процесс ряда кафедр Воронежского государственного медицинского университета.

### **Пожелания, вопросы и замечания**

1. Автор обнаружил, что наиболее сильные корреляционные связи при СД1 характерны для мужчин, а при СД2 – для женщин. С чем связана эта принципиальная разница? Можно ли это объяснить различным патогенезом СД1 и СД2 и влиянием половых гормонов?

2. Как автор интерпретирует направленность выявленных связей? Какие из обнаруженных изменений являются первичными, а какие – компенсаторными или вторичными в патогенетической цепи СД?

3. Концепция «шапероноподобной активности слюны», оцененная по ингибированию агрегации инсулина, является интересной, но требует дополнительного обоснования. Насколько эта модель отражает общую шаперонную активность слюны *in vivo*? Какие конкретные белки (например, малые Hsp) могут быть за нее ответственны?

4. Какие из исследованных параметров слюны автор считает наиболее перспективными для внедрения в клиническую практику в первую очередь в качестве рутинных неинвазивных маркеров? Требуют ли предложенные автором методы дорогостоящего оборудования, доступного в стандартной клинко-диагностической лаборатории?

5. В библиографическом списке присутствует значительное количество источников, опубликованных более 10 лет назад. Учитывая высокую динамичность изучаемой проблематики, для подтверждения современного уровня исследования рекомендуется расширить ссылки на работы, опубликованные в последние годы.

Критические комментарии к диссертационной работе вызваны интересом к представленным материалам и предложенным объяснениям.



Диссертационная работа Чепрасовой Анны Александровны «Половые особенности и взаимосвязь обмена веществ и свободнорадикального гомеостаза у больных сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой представляют значительный интерес для современной биомедицины.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, методологическому объёму, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Чепрасовой Анны Александровны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южный федеральный университет»» (№66-ОД от 29.03.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор работы, Чепрасова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертационную работу А.А. Чепрасовой подготовлен доктором биологических наук Дубининым Михаилом Васильевичем.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,  
по специальности 1.5.22 – Клеточная биология  
профессор кафедры биохимии,  
клеточной биологии и микробиологии,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования «Марийский  
государственный университет».

 Дубинин М.В.

Контактная информация:  
ФГБОУ ВО «Марийский  
государственный университет».

Адрес: Адрес: 424000, Йошкар-Ола,  
пл. Ленина, д.1.  
Телефон: +7 (8362)68-79-30 (внутр.1579)  
E-mail: dubinin1989@gmail.com

