

## ОТЗЫВ

на автореферат Шемякиной Н.А «Закономерности изменений показателей карбонильного стресса и состояния тиол-дисульфидной системы у больных сахарным диабетом 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей и способы их коррекции», представленный на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности. Это обусловлено его широким распространением, тенденцией к увеличению частоты, тяжестью многочисленных осложнений, трудно поддающихся лечению.

Одним из основных осложнений диабета, наиболее часто приводящим к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов, является диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, которая в конечном итоге приводит к развитию синдрома диабетической стопы.

В настоящее время перспективной является разработка методов коррекции сосудистых осложнений СД с использованием различных препаратов с антиоксидантными свойствами.

Целью работы было установить закономерности изменений показателей карбонильного стресса и состояния тиол-дисульфидной системы у больных СД 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей для патогенетического обоснования принципов профилактики и коррекции.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые установлены особенности проявления карбонильного стресса у мужчин с СД 2 типа, осложненным макроангиопатией нижних конечностей, заключающиеся в повышении концентрации конечных продуктов гликирования. Доказано, что у мужчин с СД 2 типа, осложненным макроангиопатией нижних конечностей, отмечается снижение содержания восстановленной фракции цистеина в плазме крови, уменьшение концентрации общего и свободного



глутатиона в эритроцитах, а также увеличение уровней окисленного глутатиона и цистеина. Получены новые данные об окислительно-восстановительном потенциале клетки, который претерпевает выраженные изменения в виде уменьшения соотношений GSH/GSSG, CysSH/CysSSCys в сравнении с пациентами, не имеющими сосудистых осложнений. Данный коэффициент может характеризовать антиоксидантные свойства клетки. Впервые установлены наиболее значимые показатели карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у пациентов с СД 2 типа и в сочетании с макроангиопатией нижних конечностей, что позволило рассчитать коэффициент прогноза риска развития сосудистых осложнений. Выявленные закономерности позволили разработать концептуальную схему включения патогенетических механизмов в формирование макроангиопатии у больных СД 2 типа и обосновать необходимость проведения лечебных мероприятий, направленных не только на эффективную коррекцию метаболических нарушений, но и на активизацию репаративных процессов. Приоритетным и патогенетически обоснованным является использование N-ацетилцистеина у больных с СД 2 типа, осложненным макроангиопатией нижних конечностей, приводящим к уменьшению показателей карбонильного стресса за счет снижения уровня глиоксаля и метилглиоксаля и стабилизации окислительно-восстановительного потенциала клетки, благодаря увеличению содержания восстановленных фракций цистеина и глутатиона и уменьшению их окисленных фракций. Проведенный расчет интегральных показателей метилглиоксаля и свободного глутатиона по отношению их содержания у больного к среднему значению у здоровых лиц объективно отражает степень ишемии тканей конечности, что повышает точность прогноза риска развития сосудистых осложнений (заявка на изобретение № 2017118835).

Полученные данные свидетельствуют о закономерностях изменений и взаимодействия некоторых показателей карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у больных СД 2 типа, осложненным макроангиопатией нижних конечностей. Результаты исследований могут



быть полезными для расширения сведений о патогенезе сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Обнаруженные изменения концентрации конечных продуктов гликирования и показателей тиол-дисульфидной системы могут служить прогностическими критериями развития сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Применение N-ацетилцистеина в комплексной терапии позволит улучшить качество лечения пациентов СД 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей за счет стимулирования антиоксидантной системы. А это позволит предотвратить развитие более тяжелых осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Автор приходит к следующим выводам:

- у больных СД 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей установлено повышение в сыворотке крови уровня глиоксаля в 11 раз ( $p < 0,001$ ) и метилглиоксаля в 13 раз ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с таковыми показателями у больных СД 2 типа без сосудистых нарушений;

- развитие макроангиопатии нижних конечностей у больных СД 2 типа сопровождается уменьшением концентрации общего глутатиона на 50% ( $p < 0,0001$ ) и восстановленного глутатиона на 55% ( $p < 0,002$ ), подтверждая тем самым повышенный расход субстрата в системе глутатиона;

- у больных СД 2 типа, осложненным макроангиопатией нижних конечностей, применение NAC способствует повышению окислительно-восстановительного потенциала тиол-дисульфидной системы до нормы (в клетке - GSH/GSSG и в сыворотке - CysSH/CysSSCys);

- у больных СД 2 типа отмечается увеличение количества внутрисистемных взаимосвязей и числа межсистемных отрицательных зависимостей между параметрами тиол-дисульфидной системы и показателями карбонильного стресса, а при СД 2 типа, осложненном макроангиопатией нижних конечностей, статистически значимых корреляционных взаимосвязей не выявлено, что свидетельствует о разрушении внутри- и межсистемных взаимоотношений;



- при анализе регрессионной многофакторной модели концентрация метилглиоксаля, восстановленная и окисленная фракции глутатиона и их соотношение GSH/GSSG явились наиболее значимыми в диагностике развития макроангиопатии нижних конечностей у больных СД 2 типа;

- включение в комплексную терапию сосудистых осложнений у больных СД 2 типа N – ацетилцистеина способствует снижению концентраций в сыворотке крови глиоксаля и метилглиоксаля в 5 раз ( $p < 0,005$ ), увеличению восстановленной формы цистеина на 66% ( $p < 0,05$ ) и глутатиона на 13% ( $p < 0,005$ ) соответственно;

- более выраженная клиническая эффективность лечения сосудистых осложнений у больных СД 2 типа наблюдается при включении в комплексную терапию N-ацетилцистеина по сравнению с альфа-липоевой кислотой (средний срок очищения раны составил  $7,0 \pm 0,1$  суток, появление грануляций в ране происходило на  $8,2 \pm 0,1$  сутки).

На основании изучения всех разделов автореферата можно сделать заключение, что положения, выносимые на защиту, выводы научно обоснованы. Нужно отметить, что выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, вытекая из представленного диссертационного материала.

Основные положения диссертации отражены в 11 публикациях, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Судя по автореферату, диссертация Шемякиной Н.А.

«Закономерности изменений показателей карбонильного стресса и состояния тиол-дисульфидной системы у больных сахарным диабетом 2 типа с макроангиопатией нижних конечностей и способы их коррекции» представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, выполненную по актуальной проблеме



патологической физиологии, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Шемякина Н.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 001.038.02.

Заведующий кафедрой общей хирургии,  
оперативной хирургии и топографической анатомии  
Федерального государственного бюджетного образова-  
тельного учреждения высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.17- хирургия) Цеймах Евгений Александрович  
«\_\_\_» января 2018 года

656038, Российская Федерация, Алтайский край,  
г. Барнаул, проспект Ленина, дом № 40  
тел. 8(3852) 244873; 566942  
e-mail: yea220257@mail.ru

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮЩЕГО  
Начальник управления кад

Т.И. Якимов

