

## ОТЗЫВ

официального оппонента, PhD, доктора биологических наук, профессора кафедры общей и биоорганической химии, ведущего научного сотрудника лаборатории биомедицинского материаловедения научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ Шаройко Владимира Владимировича на диссертационную работу Войновой Ирины Витальевны «Изучение параметров метаболизма железа при инсулиннезависимом сахарном диабете», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

### 1.5.4. Биохимия

#### **Актуальность работы.**

Сахарный диабет (СД) является большой медицинской и социально-экономической проблемой общества. Так, по определению Международной Диабетической Федерации, СД характеризуется как эпидемия. По данным экспертов ВОЗ в 2021 году диагноз СД был поставлен 529 млн человек. Предполагаемый показатель распространенности этого заболевания к 2050 году может достигнуть 1,5 млрд. СД второго типа (СД2) является метаболическим заболеванием, в патогенезе которого выделяют два главных компонента: инсулинорезистентность периферических тканей и относительное снижение секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Осложнениями СД2 являются ретинопатия, нефропатия, ангиопатия и синдром диабетической стопы, которые обусловлены нарушениями метаболизма, в частности, нарушением нормального оттока железа от тканей, что приводит к снижению качества жизни пациентов и их инвалидизации. С развитием СД2 ассоциируются нарушения обмена железа, в том числе наследственной этиологии. Хроническая гипергликемия при СД2 приводит к ферментативной ковалентной модификации биополимеров как глюкозой, так и продуктами ее окисления: глиоксалем, метилглиоксалем, что приводит к нарушению функционирования ключевых белков, вовлеченных в обмен железа. В рецензируемом исследовании И.В. Войновой было проведено изучение особенностей биохимических характеристик метаболизма железа в зависимости от наличия гипергликемии и ее компенсации. Выбранное направление исследований относится к современным проблемам биохимии, поскольку затрагивает проблему биохимических механизмов нарушений обмена железа при СД2. Более того, тема диссертации отвечает приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в Российской Федерации «Науки о жизни», а также

соответствует направлению «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний» из Перечня критических технологий Российской Федерации. По сути, работа представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение практических медицинских задач. Работа была выполнена в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», научной базе, уделяющей большое внимание решению теоретических и прикладных биомедицинских проблем, что также подтверждает значимость проведенной работы. В связи с вышеизложенным, актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

**Научная новизна.** В проведенном И.В. Войновой исследовании получены новые знания об изменении биохимических показателей, характеризующих обмен железа при СД2, выявлены корреляционные связи этих показателей в зависимости от степени компенсации гипергликемии при инсулиннезависимом сахарном диабете. Показано, что сильная отрицательная связь между концентрацией Fe и Tf у здоровых доноров изменила направление на положительную корреляцию у пациентов с компенсированным СД2. С использованием стрептозотоциновой модели СД2 у крыс было показано изменение показателей обмена железа. С использованием данной модели было продемонстрировано, что лактоферрин снижает концентрацию глюкозы крови, а также нивелирует изменения активностей глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. С помощью поверхностного плазмонного резонанса и равновесной гель-фильтрации впервые показано, что наиболее благоприятные для взаимодействия условия не приводят к образованию стабильного комплекса между церулоплазмином и трансферрином, а также впервые данными методами изучено эталонное взаимодействие между церулоплазмином и гомологом трансферрина – лактоферрином.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Диссертационная работа И.В. Войновой имеет большое научно-теоретическое значение, поскольку является фундаментальной по направленности и нацеленной на решение конкретных практических фармакологических и медицинских задач. Полученные результаты позволяют расширить наши знания о биохимических механизмах нарушения обмена железа при СД2. Важно отметить, что установленное в диссертационном исследовании достоверное снижение удельной железосвязывающей способности трансферрина при развитии гипергликемии свидетельствует о том, что применяемые в настоящее время методы оценки обмена железа не достаточно полно отражают нарушения обмена железа при СД2. Полученные в рамках диссертационного исследования материалы

имеют большой потенциал использования в медицине, а именно: выявленный антигликемический и антиоксидантный эффекты лактоферрина могут быть использован для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, результатов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертация И.В. Войновой написана на актуальную тему, хорошим научным языком. Методическую и экспериментальную часть дополняет обширный и детальный обзор литературы, в котором подробно изложено современное состояние изучаемой проблемы, что позволило автору четко сформулировать цель и задачи исследования. Также впечатляет широкий арсенал методов исследования (спектрофотометрические, электрофоретические, иммунохимические, препаративные, моделирование СД2). Для обработки результатов были использованы современные методы статистического анализа. В целом, рассматриваемая диссертация является завершенным исследованием, которое отличается новизной, имеет научную и практическую значимость. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – убедительными, сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированными. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия в пунктах 1, 3, 4, 5, 9 и 10

**Структура и оформление работы.** Работа изложена на 192 страницах, содержит 10 таблиц и 19 рисунков. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, главу собственных результатов и их обсуждения, заключение с выводами и списка цитированной литературы, включающего 485 источника. Автореферат полностью передаёт содержание диссертации.

**Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах.** По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертации, из них 1 – в журнале индексируемом в базе данных Scopus и Web of Science. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ: МК-5874.2018.4, а также программы РАН «Протеом человека».

**Замечания и вопросы по диссертационной работе.**

В целом диссертация производит исключительно положительное впечатление. В качестве замечания хотелось бы отменить следующее. Диссертационная работа

представлена на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия, но, тем не менее, в главе 2 было бы желательно представить более детальное описание пациентов, принимающих участие в исследовании (возраст, пол, индекс массы тела, какая назначена терапия, коморбидность и др.), а также указать, какие критерии, кроме показателя гликированного гемоглобина и С-реактивного белка были использованы при формировании выборок пациентов.

В процессе защиты хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы.

1. Какие ещё существуют наследственные нарушения обмена железа, кроме наследственного гемохроматоза, при которых развивается СД2?

2. Почему именно церулоплазмин и трансферрин были выбраны в качестве объектов исследования?

3. Как можно объяснить несогласованность результатов о наличии взаимодействия между Ср и Tf, полученных методом флуоресцентной спектроскопии [Ha-Doong, et al., 2010; Eid, et al., 2014] с Вашими данными об отсутствии взаимодействия между Ср и Tf на основе экспериментов по равновесной гель-фильтрации и поверхностному плазмонному резонансу?

4. Какие, по Вашему мнению, терапевтические подходы могли бы уменьшить прогрессирование нарушений метаболизма железа при СД2?

5. Какое количество железа способен связывать лактоферрин?

6. По Вашему мнению, как нарушение обмена железа при СД2 будет сказываться на инсулинорезистентности периферических тканей и инсулин-секреторной активности бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы?


Перечисленные выше вопросы и замечания не влияют на основные выводы и защищаемые положения диссертации И.В. Войновой.

**Заключение.** На основании вышеизложенного, считаю, что диссертационная работа Войновой Ирины Витальевны на тему «Изучение параметров метаболизма железа при инсулиннезависимом сахарном диабете», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия, выполненная под руководством доктора биологических наук Соколова Алексея Викторовича, является законченной научно-квалификационной работой. Рецензируемое научное исследование Войновой Ирины Витальевны по актуальности, высокому методическому уровню, научной и практической значимости соответствует п. 9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от

21.04.10.2016 г. № 335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Войнова Ирина Витальевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

PhD, доктор биологических наук,  
профессор кафедры общей и  
биоорганической химии, ведущий  
научный сотрудник лаборатории  
биомедицинского материаловедения  
научно-образовательного института  
биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
акад. И.П. Павлова Минздрава России



Шаройко Владимир Владимирович



Адрес: 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, корпус 2, кафедра общей и  
биоорганической химии, лаборатория №17

<https://www.1spbgnu.ru/> Тел.: +7 981 9364151

e-mail: [sharoyko@gmail.com](mailto:sharoyko@gmail.com), [v.sharoyko@spb-gmu.ru](mailto:v.sharoyko@spb-gmu.ru)

«\_ 15 \_» ноября 2023

Подпись В.В. Шаройко удостоверяю.

