ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Модель Галины Юрьевны «Биохимическая характеристика стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденного», представленную в специализированный диссертационный совет Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы исследования

Изучению гидролаз пищеварительных желез в крови посвящено много исследований на протяжении не одного десятка лет, однако интерес к этой проблеме подпитывается условиями современной жизни, в том числе увеличением случаев искусственного вскармливания новорожденных и ростом перечня продуктов детского питания. Наряду с результатами теоретических исследований механизма поступления пищеварительных гидролаз в биологические жидкости и зависимости их концентрации от физиологических и морфофункциональных факторов имеются данные для практической медицины о диагностической информативности содержания гидролаз в сыворотке крови.

Естественное вскармливание ребенка грудным молоком чрезвычайно важный этап его жизни, который является промежуточным периодом между предшествующим антенатальным питанием плода и последующим дефинитивным питанием ребенка. Для возросших пластических и энергетических потребностей 5-6-месячного ребенка материнского молока недостаточно. Поэтому с этого возраста начинают и постепенно увеличивают прикорм ребенка, то есть переводят его на смешанное вскармливание. Это время сопряжено с формированием пищеварительной системы ребенка, способной к перевариванию и всасыванию питательных веществ кроме материнского молока. Смешанное питание способствует ускорению развития пищеварительной системы ребенка и адаптации ее деятельности к

дефинитивному питанию.

При объективных причинах исключения, раннего прекращения и недостаточности грудного вскармливания для его замещения используют молочные смеси, свойства которых максимально приближены к свойствам грудного молока для соответствия функциональным возможностям системы пищеварения ребенка. С другой стороны, усвоение экзогенных органических веществ зависит от наличия и активности соответствующих ферментов. Здесь уместно вспомнить, что абсорбция нерасщепленных крупных молекул может быть одной из причин диатеза. Следовательно, выбор адекватного питания должен определяться объективной характеристикой состояния пищеварительной системы. Исследования в этом направлении формируют теоретически обоснованные практические рекомендации.

Диссертационная работа Модель Г.Ю. посвящена изучению стартового дигестивного потенциала в биологических жидкостях по гидролазам пищеварительных желез новорожденных с учетом срока гестации для определения готовности организма ребенка к переходу на лактотрофное питание.

Степень обоснованности научных положений, выводов и Рекомендаций

Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы объективным анализом литературных источников, логичным формированием цели и задач и, наконец, собственными результатами исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов.

Практические рекомендации резюмируют материалы диссертации и определяют конкретные пути их реализации на практике.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций также аргументированы достаточным объемом объектов исследования. К клиническим обследованиям привлечены 76 диад женщина-

ребенок, из которых были сформированы 2 группы женщин-рожениц и 2 группы новорожденных детей, наблюдавшихся в Краевой клинической больнице №2 г. Краснодара. Проанализировано большое количество лабораторных проб (76 образцов пуповинной и 304 образца периферической крови новорожденных, 76 образцов периферической крови родильниц, 76 образцов амниотической жидкости и 108 образцов аспирата желудочного содержимого детей). Выполнен большой объем биохимических исследований (2864).

Для статистической обработки полученных данных использованы корректные методы с использованием профессионального пакета статистических программ.

Новизна результатов исследования

Комплексные данные лабораторных исследований клинического материала наряду со статистическим и корреляционным анализом позволил автору представленной диссертации определить сущность и обосновать понятие «Стартовый полиферментный потенциал новорожденного», раскрыть его основные биохимические характеристики, а также представить концепцию антенатального формирования стартового полиферментного потенциала у плода при полном и неполном гестационном периоде. Проведен сравнительный анализ состава гидролаз пищеварительных желез в различных биологических жидкостях новорожденных и родильниц в зависимости от срока гестации и определен прогноз эффективности естественной лактотрофии при нормальной и недоношенной беременностях. Предложен способ определения готовности новорожденного ребенка к естественному молочному вскармливанию (патент) и разработано программное приложение для определения ферментного статуса системы пищеварения новорожденных.

Новизна результатов подтверждается полученными патентом на изобретение и свидетельством на программу ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании понятия «Стартовый полиферментный потенциал новорожденного», формирующегося антенатально у плода его пищеварительными железами и эпителиоцитами тонкой кишки и зависящего от степени доношенности новорожденного, а также выявлении наиболее информативных показателей функциональной зрелости пищеварительной системы ребенка.

Результаты диссертационной работы имеют приоритетную практическую значимость вследствие разработки метода комплексной оценки полиферментной дигестивной готовности пищеварительного тракта новорожденного к лактотрофии для прогнозирования толерантности ребенка к использованию назначаемого энтерального питания.

Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации

Диссертационная работа представляет собой законченный труд, изложенный на 153 страницах компьютерного текста, имеет общепринятую структуру и порядок изложения материала. Диссертация написана хорошим литературным языком, уместно иллюстрирована 13 таблицами и 20 рисунками. Библиографический список включает 209 источников, из которых 68 отечественных и 141 иностранных.

Введение содержит все необходимые для ознакомления с работой характеристики: актуальность выбранной темы, цель и основные задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту, информацию об апробации диссертации. Внимание сфокусировано на нерешенных вопросах изучении биохимических критериев полиферментного дигестивного стартового потенциала новорожденных, как одного из трофологических параметров в

прогнозировании эффективности лактотрофии.

В объемном обзоре на 42 страницах диссертант проанализировал имеющиеся литературные данные по всем вопросам биохимических и физиологических аспектов питания и пищеварения в раннем онтогенезе человека.

Глава 2 «Материалы и методы» дает подробную информацию о методическом оснащении работы, соответствующем поставленным задачам. Доступно изложен комплекс лабораторных методов исследования, которые позволили получить необходимый материал для теоретических выводов, разработки и обоснования методических рекомендаций по оценке стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденных.

Собственные исследования изложены на 45 страницах. В каждой из трех глав представлена информацию по решению отдельной задачи: глава третья посвящена изучению гидролаз сыворотки крови новорожденных для характеристики их стартового дигестивного ферментного потенциала системы пищеварения; в четвертой главе дана информация по изучению гидролаз аспирата желудочного содержимого новорожденных; в пятой - по комплексному исследованию гидролаз пищеварительных желез доношенных и недоношенных новорожденных детей. Все главы хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, подтверждающими достоверность результатов проведённого исследования и обоснованность последующего анализа и выводов.

Завершают работу пять выводов, соответствующих поставленным задачам и полностью основанных на полученных в ходе проведенного исследования результатах, и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений г. Краснодара. Научные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре фундаментальной и клинической биохимии, а

также педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 8 - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации. Получены патент на изобретение и свидетельство программы ЭВМ. Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях (гг. Анапа, Геленджик, Воронеж, Тайюань).

Автореферат очень хорошо написан и оформлен (стиль изложения, последовательность, иллюстрации). Он полностью отражает основное содержание диссертации и позволяет объективно оценить работу.

Замечания по оформлению диссертации. Отрицательные стороны работы

Замечаний по оформлению и содержанию работы нет. В качестве пожелания можно отметить излишне подробный обзор с описанием общеизвестных фактов кроме анализа последних сведений. Но, в то же время это свидетельствует о глубокой проработке автором литературных сведений. Второе, представляются непринципиальными расчеты по кратной сравнительной оценке показателей содержания ферментов в сыворотке крови пуповины новорожденного и сыворотке крови родильницы. Разница априорна и не дает полезной информации для достижения цели. Указанное не носит принципиального характера, не отражается на общей положительной оценке работы и никак не уменьшает научной и практической значимости проведенного исследования.

Вопросы:

1. Можно ли по полученным данным не только подбирать адекватное питание новорожденным, но и формировать предварительный диагноз в случае низких показателей полиферментного стартового дигестивного потенциала, выходящих за рамки физиологичного диапазона по концентрации и времени определения?
2. Судя по выводам, у недоношенных детей дигестивный потенциал для лактотрофии месячного ребенка определяется только по попепсиногену I?
3. Известно, что на содержание гидролаз в крови влияют многие факторы, определяющие их диагностическую информативность. Есть ли конкретные рекомендации по времени и статусу ребенка для проведения забора биологических жидкостей при мониторинговом определении дигестивного потенциала?

Заключение

Диссертационная работа Модель Галины Юрьевны «Биохимическая характеристика стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденного», выполненная лично автором, является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи по изучению гидролаз пищеварительных желез в биологических жидкостях новорожденных и беременных женщин для формирования новой технологии адаптированного вскармливания новорожденных, что имеет существенное значение для теоретической и практической медицины, в частности, для биохимии и педиатрии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Модель Г.Ю. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О

порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Модель Галина Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:
заведующая кафедрой биологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Астраханский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор Никулина Дина Максимовна
(специальность 03.01.04 – биохимия)

Подписи заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
к.м.н., доцент Кульков В.Н.

414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
тел. (8512)52-41-43; (8512)52-53-20
E-mail: agma@astranet.ru; nikulinadina@yandex.ru

14.09.2019

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Модель Галины Юрьевны на тему: "Биохимическая характеристика стартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденного" на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	**Фамилия Имя Отчество** рецензента	**Год рождения, гражданство**	**Место основной работы** (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	**Учёная степень** (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	**Учёное звание**	**Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете** (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Никулина Дина Максимовна	1945, Россия	ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, заведующая кафедрой биологической химии	доктор медицинских наук 03.01.04 - биохимия	профессор по кафедре биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики	03.01.04 – биохимия, медицинские науки
а) Перечень научных публикаций в издания, индексируемых в			1. Complex formation with protamine prolongs the thrombin-inhibiting effect of DNA aptamer in vivo / V.A. Spiridonova, T.M. Novikova, D.M. Nikulina, T.A. Shishkina, E.V.			

международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	Golubkina, O.S. Dyukareva, N.N. Trizno // Biochimie. 2018, Feb; 145: 158-162. (*Scopus, Impact Factor: 3.188, SJR 1.404*) 2. D-димер и фибрин-мономер как маркеры эффективности использования новых оральных антикоагулянтов / Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Никулина Д.М., Бирюкова Л.А., Мартьянова Ю.Б., Панова Е.В., Мартиросов М.Ю., Грачева Н.П., Жукова Е.Р., Кадыкова А.В. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2018. Т. 6. № 3 (21). - С. 64-69. *(Scopus Импакт-фактор 0,164)* 3. Исследование роли печени в метаболизме аптамера RE 31 - ингибитора тромбина / Шишкина Т.А., Никулина Д.М., Спиридонова В.А., Давлатова И.С. // Морфология. 2018. Т. 153. № 3. С. 323-323а. (*Scopus, IF - 0,616*) 4. Особенности распределения ДНК-аптамера (ингибитора тромбина) в структурах легких и печени / Шишкина Т.А., Никулина Д.М., Спиридонова В.А., Давлатова И.С. // Морфология. 2016. Т. 149. № 3. С. 241. (*Scopus, IF - 0,616*) 5. Is it possible that molecular interactions of the trophoblast-specific beta-glycoprotein could determine its function? 43rd Annual ISOBM Congress 2016 Chicago // Tumor biology. 2016. P. 124. (*Scopus, IF - 3.650, SJR 0.84*) 6. Определение функции белков крови с учетом их межмолекулярных взаимодействий / Д.М. Никулина // Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России - Acta naturae – спецвыпуск, том 2, 2016. С .101-102 (*Scopus, IF - 2,0, SJR 0.977*) 7. 50 Years of discovery alpha-fetoprotein as the first tumor marker D. Nikulina, A. Terentyev, Kh Galimzyanov., V. Jurisic. Српски архив за целокупно лекарство, 2015, №1-2, P. 100-104. (PubMed)
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть	1. Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции / Тризно Н.Н., Галимзянов Х.М., Никулина Д.М., Спиридонова В.А., Голубкина Е.В., Дюкарева О.С., Тризно М.Н. // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12. № 2. С. 75-81. *(Импакт-фактор РИНЦ: 0,284)*

опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ).	2. Значение прокальцитонина в кардиохирургической практике / Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Никулина Д.М., Уртаева З.А. и др. // Клиническая и экспериментальная хирургия, 2018, Т.1, №1, С. 51-61. 3.Оценка диагностической значимости тестов на антенатальные компоненты гемоглобинового спектра / Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Никулина Д.М. // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. № 1. С. 62-68. *(Импакт-фактор РИНЦ: 0,284)* 4. Молекулярно-функциональные особенности апелина и его влияние на сердечно-сосудистую систему / А.В. Федотова, Т.Н. Панова, Д.М. Никулина, Е.Н. Чернышева // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 37-43. 5. Оценка диагностической значимости тестов на антенатальные компоненты гемоглобинового спектра / Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, Д.М. Никулина // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 62-68.
в) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	1. Связанный с беременностью альфа2-гликопротеин - гуморальный фактор иммунорегуляции. Российский научный Форум на Урале с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины», 23-25 октября 2014, г. Екатеринбург 2. Традиционные и малоизвестные маркеры воспаления: закономерности их продукции при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Международный научный Форум «Иммунитет и аллергия: взгляд в будущее, М., 26-28 января 2015. 3. Новый взгляд на межмолекулярные взаимодействия сывороточных белков с иммуномодулирующей активностью. Международный конгресс «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии», Москва, 17-18 ноября 2015 года 4.Современные направления медицины как реализация достижений фундаментальных научных исследований. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева», 4-6 февраля 2016, г. Рязань 5. Определение функции белков крови с учетом их межмолекулярных взаимодействий. V Съезд биохимиков России, Сочи-Дагомыс, 4-9 окт 2016 г.

	6-7. Председатель оргкомитета и докладчик 10-й и 11-й международных научно-практических конференций «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» 14 - 16 сентября .2015 г. и «Достижения фундаментальных наук – основа формирования современной медицины», 12-14 сентября 2018 г. 8. Lecture "The History of Alpha-Fetoprotein Discovery" in the program of the faculty celebration day of Kragujevac Univercity, Serbia, 14-15.04.2019.
г) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	Alpha-Fetoprotein. Functions and Clinical Applications (Editors: Nisha Lakhi, Michael Moretti). NOVA Science publishers, Inc., New York, 2016, 404 p. / Vladimir Jurisic and Dina Nikulina. Chapter 1.The History of Alpha-Fetoprotein Discovery, P. 4-19.
д) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях.	Biochimie. doi: 10.1016/j.biochi.2017.09.010. Epub 2017 Sep 19. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.12919/pdf

Заведующая кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Д.М. Никулина

Список верен:
И .о.проректора по научной работе ФГБОУ ВО
Астраханский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

М.А.Шаповалова

24.06.2019