

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, профессора кафедры общей и клинической биохимии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Микашинович Зои Ивановны на диссертационную работу Азимова Эрустама Адамовича "Коррекция патобиохимических нарушений при ишемически-реперфузионном поражении печени с использованием средств энерготропного действия"

Актуальность темы диссертации

В настоящее время разработано большое количество способов коррекции, а молекулярные основы ишемии-реперфузии изучены достаточно подробно. Между тем вопрос эффективной коррекции повреждения печени после ее частичной сосудистой изоляции остается нерешенным, тем более ни один из предлагаемых способов не внедрен в клиническую практику.

Наиболее эффективным способом профилактики повреждения органа при гипоксии и реоксигенации сегодня считается ишемическое прекондиционирование, реализация которого в реальной клинической ситуации связана с высокими рисками дополнительного повреждения патологически измененного органа. Поэтому разработка оптимальной комбинированной схемы коррекции с использованием эндогенных субстратов, коферментов и антиоксидантов имеет наибольшие перспективы использования в хирургической гепатологии.

С точки зрения фундаментальной науки патофизиологические и патобиохимические аспекты ишемически-реперфузионного повреждения печени выяснены достаточно подробно, хотя следует отметить, что отсутствует целостная картина происходящих изменений и участия в них митохондрий, в особенности на фоне коррекции, направленной на модификацию митохондриального метаболизма.

Учитывая вышеизложенное, научные исследования Азимова Э.А. представляются актуальными, так как направлены на анализ перспективных способов коррекции ишемических и реперфузионных повреждений печени с использованием различных комбинаций энерготропных средств.

Кроме этого, актуальность диссертации Эрустама Адамовича подтверждается выполнением ее в рамках комплексной темы НИР кафедры фундаментальной и клинической биохимии № 121110900082-3 "Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний".

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Структура и оформление диссертационной работы традиционные. Диссертация содержит 125 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав с изложением собственных исследований, , главы, посвященной обсуждению полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. В диссертации 22 рисунка и 12 таблиц, 139 источников, из которых 33 на русском языке и 106 работ на иностранных языках. Все разделы диссертации соответствуют общепринятым требованиям. Результаты исследования и их обсуждение изложены четко и логично.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны исследования, в нём сформулированы цель и задачи исследования, доказана практическая значимость его результатов, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящён современным представлениям о патобиохимических механизмах развития ишемически-реперфузионного синдрома. Приводятся данные об особенностях повреждения и основных

подходах к метаболической профилактике ишемически-реперфузионных повреждений печени.

Во второй главе охарактеризованы группы экспериментальных животных, обширно описаны методы лабораторных исследований, а также методы статистического анализа.

Третья глава, состоящая из двух разделов, детально описывает результаты собственных исследований. Диссертантом продемонстрировано влияние метаболической коррекции на показатели цитолиза гепатоцитов при ишемии-реперфузии печени и проведена оценка изменений окислительного метаболизма в крови при ишемии-реперфузии печени и проведении энерготропной коррекции.

Четвертая глава посвящена влиянию энерготропной коррекции на метаболические показатели печени в условиях ишемически-реперфузионного повреждения.

Пятая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Результаты исследования показали, что основным эффектом усиления действия ремаксолола путем дополнительного введения коэнзима Q или восстановленного глутатиона, связан с их непосредственным антиоксидантным действием. Введение самого глутатиона обеспечивало поддержку системы гомеостаза этого трипептида в клетках печени и снижением продукции АФК. Введение убихинона косвенным путем реализовывало поддержку ферментных систем антиоксидантной системы, что также проявлялось в поддержке системы глутатиона, снижении генерации АФК и повышении общей антиоксидантной активности гомогената печени.

Выводы диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично и чётко. В практических рекомендациях описаны предложения для повышения эффективности гепатопротекторного действия ремаксолола в условиях развития ишемически-реперфузионного повреждения

печени, а также для оценки эффективности энерготропной коррекции на фоне экспериментального моделирования ишемически-реперфузионного повреждения печени наиболее информативно определение интегральных показателей состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы.

Степень достоверности и новизны полученных автором результатов

Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы материалами диссертации. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и определяют конкретные пути для их реализации по практике.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается проведенными лабораторными исследованиями на 90 белых беспородных крысах-самцах (массой 200-250 грамм). Методы исследования современные, информативны и адекватны поставленным задачам.

Согласно дизайну исследования животные были разделены на группы: 1-я – контрольная группа животных, 2-я группа (сравнения) – животные с ишемически-реперфузионным повреждением, 3-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением и введение ремаксола, 4-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением ремаксола и дихлорацетата натрия, 5-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением ремаксола и убихинона, 6-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением ремаксола и глутатиона, 7-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением ремаксола и L-карнитина, 8-я группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением убихинона, 9-я группа – животные с

ишемически-реперфузионным повреждением с предварительным введением глутатиона.

Ишемически-реперфузионное повреждение печени моделировали путем пережатия сосудистых ножек, питающих левую боковую и левую центральную доли на 40 минут. Эксперимент выполняли на фоне общего обезболивания Золетилом 100. После снятия зажима выжидали реперфузионный период длительностью 3 часа с последующим забором крови и ткани печени. Введение средств для метаболической профилактики осуществляли внутривенно предварительно за сутки до и непосредственно перед выполнением эксперимента.

В работе автор использовал спектр лабораторных исследований, включающий определение маркеров цитолиза гепатоцитов – активность АСТ, АЛТ и ЛДГ в плазме крови, маркеров окислительного стресса в крови и гомогенате печени, содержания лактата и пирувата в гомогенате печени.

Статистический анализ результатов экспериментального исследования реализован с помощью программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus, версия 7. Для обработки результатов исследования применялись непараметрические методы, что соответствует цели и задачам исследования.

Обоснованность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для решения поставленных цели и задач автором выбраны современные методы лабораторных исследований, включая биохимические исследования плазмы крови, гомогената печени и статистической обработки данных. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений. Это позволило с использованием непараметрических подходов к статистическому анализу данных сформулировать обоснованные выводы и положения, выносимые на защиту.

Научная и практическая значимость результатов исследования, а также рекомендации по их использованию

Полученные данные, изложенные в диссертационной работе, представляют научную значимость, заключающуюся в расширении представлений о развитии и течении ишемически-реперфузионных повреждений печени, роли окислительного стресса на местном и системном уровне и возможности его коррекции для профилактики цитолиза гепатоцитов.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в экспериментальном обосновании возможности повышения гепатопротекторной активности ремаксолола при острых повреждениях печени за счет дополнительного введения средств энерготропной направленности с разными механизмами действия, что может послужить основой для разработки и апробации в клинических условиях новых схем терапии или лекарственных средств.

Внедрение результатов исследования

Разработанные в диссертации положения внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ключевые теоретические положения, сформулированные в результате выполнения диссертации, внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической патологической физиологии и кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются для чтения лекционного материала и проведения практических занятий по дисциплине "Клиническая биохимия".

Полнота опубликования основных результатов исследования

По материалам диссертации всего опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей в центральной медицинской печати, рекомендованной Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на XIII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и иммунопатологии, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии (Москва, 2020), III объединенном научном форуме физиологов, биохимиков и молекулярных биологов, VII Съезде биохимиков России, X Российском симпозиуме "Белки и пептиды", VII Съезде физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, 2021), научно-практической конференции с международным участием "Биохимия XXI века", посвященной 90-летию кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар, 2021).

Замечания

Существенных замечаний по диссертации Азимова Э.А. нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом.

Вопросы:

1. Какие звенья окислительного стресса можно отметить как ведущие при ишемически-реперфузионном синдроме?
2. Из какой доли готовился гомогенат печеночной ткани?
3. Каков механизм чрезмерного повышения активности ферментов после реперфузионного периода?
4. Чем объясняется, что введение дихлорацетата натрия или карнитина не обеспечивало усиление эффектов ремаксола?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Азимова Эрустама Адамовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является законченной экспериментальной работой, результаты которой свидетельствуют о возможности усиления гепатопротекторного действия ремаксолола в условии острого повреждения печеночной паренхимы, а также описаны основные механизмы влияния дополнительного введения совместно с ремаксололом убихинона и глутатиона, связанные с поддержкой ферментного или неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты.

Диссертационная работа Азимова Эрустама Адамовича соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации "О порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Профессор кафедры общей и клинической биохимии № 1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ростовский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор

Микашинович Зоя Ивановна

Подпись З.И. Микашинович заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Наталия Германовна

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Телефон: 8(863)285-32-13, 8(863)250-42-00

e-mail: okt@rostgmu.ru

27.12.22

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Азимова Эрустама Адамовича "Коррекция патобиохимических нарушений при ишемически-реперфузионном поражении печени с использованием средств энерготропного действия" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, 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) 262-50-18)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название, организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена ученая степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей 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	Микашинович Зоя Ивановна	1943, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ	доктор биологических наук, (03.01.04 - биохимия и 14.03.03 - патологическая физиология), ДТ№ 001692	профессор	-

			Минздрава России), г. Ростов-на-Дону, профессор кафедры общей и клинической биохимии №1			
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science, Scopus, а также специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX	<p>1. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 663-668.</p> <p>2. Влияние статинов (зокора) на кислородзависимые процессы в мышечной ткани и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией / З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Е.С. Белоусова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 110-116.</p>					
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании библиографической базы данных научных публикаций российских ученых - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ)	<p>1. Влияние симвастатина на антиоксидантную защиту миокарда крыс с гиперхолестеринемией / Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 36-41.</p> <p>2. Анализ биохимических изменений в мышечной ткани крыс с гиперхолестеринемией при сочетанном введении симвастатина и коэнзима Q10 / З.И. Микашинович, И.А. Семенец // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19, № 5. – С. 40-45.</p> <p>3. Анализ метаболических изменений в митохондриях печени и эритроцитах при эссенциальной гиперхолестеринемии у крыс / З.И. Микашинович, И.А. Семенец, А.В. Ромашенко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 12. – С. 36-41.</p> <p>4. Влияние хронической алкоголизации на функционально-метаболические взаимоотношения печени и мышц, модель их коррекции / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, Е.В. Успенская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 42-50.</p> <p>5. Сравнительный анализ метаболических изменений в эритроцитах при длительном введении симвастатина и розувастатина в эксперименте / З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 51-55.</p>					
в) Общее число ссылок на публикации научного руководителя в РИНЦ	680					

г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	нет
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности (указать выходные данные, тираж)	нет
е) Препринты, размещенные в международных исследовательских сетях (указать электронный адрес размещения материалов) нет	нет

Официальный оппонент:

Профессор кафедры общей и
клинической биохимии №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор

Зоя Ивановна Микашинович

Подпись З.И. Микашинович заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Наталья Германовна Сапронова

«04» 12 2022 г.