

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
федерального государственного  
образовательного учреждения  
высшего образования

" Самарский государственный  
медицинский университет "

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
Давыдкин Игорь Леонидович



«08» 07 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Самарский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации о научно-практической ценности диссертации  
Биджиевой Фатимы Асхатовны на тему  
«Особенности течения экспериментального аллоксан-индуцированного  
сахарного диабета и методы его коррекции»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 1.5.4 – биохимия**

#### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время изучение патохимических путей патогенеза сахарного диабета как метаболического заболевания с мировой медико-социальной значимостью, высокой распространенностью и риском развития полиморбидных осложнений продолжает оставаться актуальным вектором современной медицины. Поиск новых методов лекарственной коррекции сахарного диабета и внедрение их в практическое здравоохранение являются одной из задач, представляющих большой интерес.

Специфика патогенеза сахарного диабета в результате хронической гипергликемии, окислительного стресса и гипоэнергетического состояния

митохондрий обуславливают необходимость изучения метаболических расстройств не только с помощью традиционных методов анализа биологических жидкостей, но и с применением различных экспериментальных моделей. Одним из химических веществ, применяемых при моделировании данного заболевания с участием экспериментальных животных, является аллоксан (2,4,5,6-тетраоксипиримидин, 5,6-диоксиурацил). С одной стороны, его использование способствует изучению селективного ингибирования секреции инсулина через специфическое подавление глюкокиназы и генерации свободных радикалов, с другой стороны, помогает тестированию веществ, снижающих уровень глюкозы до нормы и повышающих наряду с этим активность системы антиоксидантной защиты. Последнее направление имеет перспективу, как в прогнозировании дальнейшего прогрессирования сахарного диабета, так и в контроле эффективности его терапии. Следует отметить, что использованный в работе молекулярный докинг с применением гормона мелатонина, участвующего в обеспечении энергетического гомеостаза организма, открывает перспективы его применения в качестве природного лекарственного средства, подчеркивая важность всестороннего изучения аллоксан-индуцированного сахарного диабета с позиций фундаментальной биохимии и подтверждая в целом актуальность диссертационной работы Биджиевой Фатимы Асхатовны.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе впервые показаны новые экспериментальные данные о глубине метаболических сдвигов при сахарном диабете, отражающие гетерогенность и вариабельность активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, СДГ), содержания кортикостерона в крови, сдвигов антиоксидантного статуса, липидного и углеводном обменов, полученные у экспериментальных животных на аллоксановой модели в зависимости от дозозависимого эффекта токсического действия аллоксана. Приведены способы коррекции выявленных нарушений с

помощью мелатонина, отражающие плейотропность действия разных доз гормона шишковидной железы в отношении выраженности биохимических сдвигов и гистологических изменений, индуцированных аллоксаном.

Впервые получены результаты исследования энергетического потенциала клеток при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, свидетельствующие о нарушениях аэробного синтеза АТФ в митохондриях поджелудочной железы в условиях выраженного снижения активности сукцинатдегидрогеназы. Использован новый подход для визуализации и количественной оценки взаимодействия мелатонина с сукцинатдегидрогеназой, отражающий модификации мультифункционального энзима, приводящие к блокированию каталитического домена А-субъединицы сукцинатдегидрогеназы. В результате впервые установленной ассоциированности мелатонина с ФАД обнаружены новые типы связей относительно сайта связывания убихинона.

Кроме того, впервые показана специфика морфофункциональных особенностей состояния поджелудочной железы в зависимости от степени аллоксан-индуцированного сахарного диабета в виде уменьшения и изменения размеров  $\beta$  - клеток, развития некроза, склероза и гиалиноза в строме островков, детализированная до и после коррекции мелатонином.

В ходе проведенного исследования с помощью разнообразных методических приемов получены многочисленные сведения о наличии молекулярных взаимосвязей между мелатонином и индикаторными ферментами энергетического гомеостаза организма в целом, принимающих участие в генезе сахарного диабета. Однако, для экстраполирования полученных экспериментальных данных на человеческую популяцию, безусловно, необходимо проведение дальнейших клинико-молекулярных исследований среди пациентов с сахарным диабетом, формирующих персонализированный подход к мониторингу его терапии.

## **Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации**

Работа выполнена на достаточном экспериментальном материале: в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986) проведено обследование 130 крыс линии Wistar, разделенных на контрольную и экспериментальную группу для острого (однократного) введения аллоксана в дозе 150 мг/кг (внутрибрюшинно). Последняя далее была разделена на подгруппы с высокой и низкой уремической чувствительностью, каждая из которых также делилась на подгруппы, которым на фоне развившегося диабета был введен мелатонин в дозировке 0,1 мг/кг и 1 мг/кг.

При проведении исследований применялись современные методы: экспериментальный, биохимический, молекулярный докинг, конформационный, гистологический, статистический анализ.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Научные положения, вынесенные на защиту в форме научных утверждений, вытекающих из выводов, характеризуют вклад диссертанта в решение проблемы, отличающейся полученными новыми знаниями, развивающими существующую научную систему.

Выводы диссертации обоснованы, базируются на анализе достаточного количества материала с применением современных методов исследования, адекватны поставленной цели и задачам исследовательской работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в практическом здравоохранении. Результаты диссертационной работы широко обсуждены в печати и на различных научных форумах.

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Опубликованные работы отражают

основные положения диссертационного исследования. Автореферат соответствует тексту диссертации.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертации**

Впервые получены новые данные, раскрывающие метаболические эффекты мелатонина в отношении регуляции деятельности поджелудочной железы и поддержании энергетического гомеостаза организма в целом, и, как следствие, на генез сахарного диабета на молекулярном, клеточном и системном уровнях.

В процессе формирования характеристики аллоксан-индуцированного сахарного диабета установлено, что молекулярной составляющей данного заболевания являются нарушения энергетического обмена клеток поджелудочной железы в виде снижения аэробных процессов синтеза АТФ в митохондриях. Впервые показана возможность нормализации их активности через блокирование А-домена фермента сукцинатдегидрогеназы с помощью введения экспериментальным животным гормона мелатонина, что открывает возможности использования полученных данных в качестве метаболического сайта воздействия новых противодиабетических средств.

Получены данные, раскрывающие особенности функционирования антиоксидантной системы защиты клеток поджелудочной железы до и после введения различных доз мелатонина, свидетельствующие о значимых сдвигах снижения активности каталазы и супероксиддисмутазы при использовании мелатонина в дозе 1 мг/кг. Кроме того, показано, что под влиянием мелатонина активность ферментов АЛТ и АСТ при аллоксан-индуцированном диабете значительно снижается и приближается к показателям контрольной группы.

Впервые получена оценка регенераторных возможностей мелатонина при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, подтверждающая морфологические

репаративные аспекты воздействия данного гормона на ткани поджелудочной железы.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные Биджиевой Ф.А. сведения являются реальным вкладом в биохимию. Данные исследования могут быть использованы в научно-исследовательской работе, а также для оказания медицинской помощи больным с сахарным диабетом.

Результаты могут быть использованы в учебном процессе при проведении семинаров, практических занятий, лекций для студентов медицинских вузов по фундаментальной и клинической биохимии, эндокринологии, детской эндокринологии и патофизиологии, а также в работе кабинетов «Школа диабета» для профилактики сахарного диабета и для рекомендаций пациентам с установленным диагнозом.

### **Оценка языка и стиля диссертации**

Структура диссертации замечаний не вызывает. Она построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 147 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 таблицами, 32 рисунком. Библиографический список включает 283 источника, из них 127 отечественных, 156 зарубежных авторов.

Работа написана академично, литературным языком, хорошо иллюстрирована. Имеются несогласованные фразы, отдельные опечатки, в целом не меняющие суть изложения материала.

При ознакомлении с работой возникли следующие замечания: в дизайне исследования не указаны разновидности тканей, из которых взяты пробы для проведения исследования.

Предлагаем автору следующие вопросы в формате научной дискуссии по проблематике исследования:

1. Какие экспериментальные факты подтверждают высокий темп работы цикла трикарбоновых кислот в печени по сравнению с поджелудочной железой?
2. Что свидетельствует в пользу комплексообразования мелатонина с ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназой?
3. Планируете ли Вы зарегистрировать полученные результаты по действию мелатонина в виде авторского права на интеллектуальную собственность?

### **Заключение**

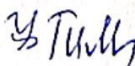
Диссертационная работа Биджиевой Фатимы Асхатовны "Особенности течения аллоксан-индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции" является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной фундаментальной задачи по изучению молекулярных особенностей аллоксановой модели сахарного диабета для обоснования метаболических подходов к его коррекции.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, объему полученного автором материала, уровню аналитической и статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации "О порядке присуждения учёных степеней" от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Отзыв на диссертацию Ф.А. Биджиевой заслушан и утвержден на заседании кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 05 июля 2021 г.).

Заслуженный деятель науки РФ,  
профессор кафедры фундаментальной и  
клинической биохимии с лабораторной диагностикой  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
специальность 1.5.4 – биохимия

 Гильмиярова Фрида Насыровна

Подпись заверяю:  
Ученый секретарь, д.м.н., доцент

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел. 8(846)332-16-34  
kaf\_biohim@yandex.ru



Борисова Ольга Вячеславовна



## СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Самара), назначенной ведущей организацией по кандидатской диссертации Биджиевой Фатимы Асхатовны тему: "Особенности течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции" 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 Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018).

Полное и сокращённое название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
Место нахождения	г. Самара
Почтовый адрес	443099, г. Самара, ул. Чапаевская, дом 89
Телефон	+7 846 374-10-04
Адрес электронной почты	info@samsmu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://www.samsmu.ru/
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Колсанов Александр Владимирович - профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Давыдкин Игорь Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность,	Гильмиярова Фрида Насыровна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор

<p>наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации</p>	<p>кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	
<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в 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.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Молекулярный профиль ротовой жидкости при коронавирусной инфекции / Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Константинов Д.Ю., Селезнева И.А., Бородина И.А., Колотьева Н.А., и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2021 Т. 66 № 3 С. 133-138. Импакт-фактор=0,493</li> <li>2. Конформационные особенности лактатдегидрогеназы: влияние температурного фактора в присутствии малых молекул, математическая модель / Ф.Н. Гильмиярова, В.И. Кузьмичева, Н.А. Колотьева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т.19, №3. – С. 6-14.</li> <li>3. Novel approach to protein–protein interaction assessment / F. N. Gilmiyarova, N. A. Kolotyeva, V. I. Kuzmicheva [et al.] // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. – 2020. – Vol. 548 (2020). – 072046.</li> <li>4. Группа крови как предиктор гликемии и лактатемии у пациентов в критическом состоянии / Кузьмичева В.И., Гильмиярова Ф.Н., Колотьева Н.А., Кецко Ю.Л., Гусякова О.А., Кузнецова О.Ю., Горбачева И.В //Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64 (4). – С. 216-220. Импакт-фактор=0,493</li> <li>5. Группы крови и болезни человека (обзор литературы) / Ф. Н. Гильмиярова, Н. А. Колотьева, В. И. Кузьмичева, О. А. Гусякова, И. А. Бородина, Г. М. Баишева, И. А. Селезнева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65,</li> </ol>

	<p>№ 4. – С. 216–221.</p> <p>6. Особенности показателей коагулограммы в зависимости от антигенного состава группы крови по системе АВ0 / О.А.Гусякова, Ф.Н.Гильмиярова, В.И.Кузьмичева, А.А.Ерещенко, Е.Е. Потякина, С.И.Мурский, И.А.Бородина, Т.В.Васильева, Э.М.Гильмияров, О.А.Магсумова, А.В. Халиулин, О.В.Арчибасова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - №64(3).-С. 170-175.</p> <p>7. Влияние гипергликемии на показатели биохимического анализа крови in vitro / Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Балдина О.А., Ерещенко А.А., Меженкова И.А., Арчибасова О.В., Халиулин А.В., Сосновская Л.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. № 4. С. 205-210.</p>
<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 данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<p>1. Секреторный статус ротовой жидкости по антигенам А и В здоровых добровольцев / И.А.Селезнева, Ф.Н. Гильмиярова, В.И.Кузьмичева, Н.А. Колотьева, О.А.Гусякова, А.А.Ерещенко, Е.А.Рыскина, И.А.Бородина // Наука молодых (Eruditio Juvenum). – 2019. – №7 (4).–С.548-556.</p> <p>2. Характеристика кариотипа периферической крови супружеских пар с бесплодием / Лаврушина Е.Н., Мелешкина О.И., Балдина О.А., Мурский С.И., Гильмиярова Ф.Н. // Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 108-110.</p> <p>3. Биомолекулы и взаимодействие между ними/ Рыскина Е.А., Гильмиярова Ф.Н., Колотьева Н.А., Потехина В.И., Горбачева И.В.// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6-1. – С. 97-101</p>

	<p>Импакт-фактор=0,330</p> <p>4. Белок-лигандные взаимодействия: влияние минорных компонентов метаболизма/ Гильмиярова Ф.Н., Рыскина Е.А., Колотьева Н.А., Потехина В.И., Горбачева И.В// Сибирское медицинское обозрение. 2017. – № 6 (108). – С. 12-21. Импакт-фактор=0,506</p> <p>5. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I / Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. // Пародонтология. 2017. Т. 22. № 2 (83). С. 53-60. . Импакт-фактор=1,192</p> <p>6. Роль лактата в межмолекулярной регуляции взаимодействия белковых структур / Ф.Н. Гильмиярова, Н.А. Колотьева, В.И. Потехина, Г.М. Баишева, Е.А.Рыскина // Медицинский Альманах. - 2017. - №2. - С. 99-101.</p>
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	<p>1. Визуализация взаимодействия белковых структур// Объединенный научный форум включающий Международную конференцию по биологической химии «XII чтения памяти академика Юрия Анатольевича Овчинникова» и VIII Российский симпозиум «Белки и пептиды» с конкурсом работ молодых ученых. – Москва. - сентябрь 2017.</p> <p>2. Визуализация взаимодействия интермедиатов малой молекулярной массы со структурами белковой природы//XV международная научно-практическая конференция «Наука в современном информационном обществе». North Charleston. USA. 07-08 мая 2018 г.</p>

	3. Неканонические функции минорных компонентов метаболизма: компьютерное моделирование и экспериментальное подтверждение// II объединенный научный форум VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX российский симпозиум «Белки и пептиды». –Дагомыс. –1-6 Октября 2019г.
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	Blood Groups edited by Anil Tombak. IntechOpen, London. –2019. –76p. online ISBN:978-1-83881-105-1

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Биджиева Фатима Асхатовна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент

25.06.21



Борисова О.В.