

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора,
заведующей кафедрой общей и клинической биохимии № 1
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Микашинович Зои Ивановны на
диссертационную работу Биджиевой Фатимы Асхатовны «Особенности
течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного
диабета и методы его коррекции»**

Актуальность темы исследования

Заболееваемость сахарным диабетом в настоящее время занимает одно из первых мест по своей проблемной значимости. В результате нарушения секреции или действия инсулина (или все в совокупности), приводит к развитию хронической гипергликемии, которая является основным и объективным признаком наличия сахарного диабета, и осуществляется инициацией нескольких биохимических процессов, к которым относят: окислительный стресс, избыточное образование конечных продуктов гликирования и нарушение обмена липопротеинов. Более того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β - клеток и тем самым ускоряет прогрессирование. Благодаря накопленному на сегодняшний день огромному количеству экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о многофакторности патогенеза сахарного диабета, актуальной проблемой, остается совершенствование методов лечения сахарного диабета, подбор и апробация препаратов, нормализующих углеводный обмен и обладающих минимальными побочными действиями.

В связи с этим насущным является направление исследований, оценивающих возможности составления комплексных схем коррекции обменных нарушений с включением природных соединений и метаболитов.

Еще со времен Гиппократата известна роль саморегуляции организма в борьбе с болезнью. Учитывая естественное происхождение мелатонина, гормона шишковидной железы, обладающего антиоксидантными свойствами, предпринятый Биджиевой Ф.А. анализ влияния данного адаптогена на метаболические сдвиги при экспериментальном сахарном диабете представляется актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации

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 следующими фактами: были проведены лабораторные исследования (в исследовании было задействовано 130 крыс (самцы) линии Wistar массой 120-150). Методы исследования современные, информативны и адекватны поставленным задачам.

Было проведено несколько серий экспериментов. На первом этапе оценивалось индивидуальная чувствительность животных к аллоксану. Для этой цели, была образована интактная группа ($n = 10$), из основной части животных (70 крыс), остальные животные ($n = 60$), получили аллоксан в дозе 150 мг/кг. О развитии клинической картины заболевания судили по уровню глюкозы в крови, наличию полиурии, полидипсии, полифагии и снижению веса, что позволило выявить их разную чувствительность к аллоксану. На втором этапе эксперимента животным с аллоксановым диабетом вводили мелатонин в двух дозировках (0,1 мг/кг и 1 мг/кг) в вечернее время суток.

В работе использовались биохимические, физиологические и гистологические методы исследования. Для подтверждения биохимических

сдвигов, характерных для аллоксанового диабета определяли показатели углеводного и липидного обменов, активности ферментов и уровня малонового диальдегида.

Статистический анализ результатов экспериментального исследования был реализован с помощью программного обеспечения «MS Excel 2013» и программного пакета Statistica 12 (StatSoft, США). Для обработки результатов исследования применялись непараметрические методы, что соответствует цели и задачам исследования.

Новизна результатов исследования

Новизна данной работы основывается на выбранной экспериментальной стратегии, позволяющей оценить индивидуальную чувствительность животных к моделируемому патологическому процессу, и соответственно получить биохимические результаты, подтверждающие эту индивидуальность.

Впервые, в данной работе, были определены различия в активности маркерных ферментов печени у животных с разной чувствительностью к аллоксану. Установлено, что животные с низкой чувствительностью демонстрируют значительное увеличение активности только цитоплазматической аланинаминотрансферазы, а у животных с высокой чувствительностью более активны аспартат-аминотрансферазы, имеющие митохондриально-цитоплазматическую локализацию. Также при экспериментальном диабете наблюдается активация сукцинатдегидрогеназы в печени. После использования мелатонина, по мнению автора, улучшалось состояние энергетического обмена, что документировалось снижением активности сукцинатдегидрогеназы в печени.

Наряду с этим применение мелатонина в дозе 1 мг/кг способствует нормализации показателей в сыворотки крови у всех животных с разной чувствительностью к аллоксану.

Таким образом, автором полученные новые данные, свидетельствуют не только о выраженном сахароснижающем действии мелатонина, но и положительно влияют на антиоксидантные свойства и липидный статус клеток.

Впервые автор предпринял попытку объяснить полученный результат с применением методов хемоинформатики и компьютерного анализа. Пространственное расположение и обнаруженные типы связей при комплексообразовании мелатонина с ФАД проявляют возможное ингибирующее действие и могут быть конкурентоспособными относительно сайта связывания убихинона.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость результатов исследований способствует углублению знаний о механизмах патогенеза экспериментального аллоксанового сахарного диабета, что явилось базой для оценки корригирующих возможностей мелатонина.

Практическое значение фактических данных определяется выявленными эффектами мелатонина на регуляцию активности сукцинатдегидрогеназы в исследуемых тканях, что может быть использовано для составления и апробации комплексных схем метаболической коррекции углеводно-энергетического обмена.

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Диссертация построена по традиционной схеме. Структура диссертационной работы включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, три главы собственных результатов, общее заключение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Общий объем работы составляет 148 страниц. Иллюстрационный материал включает 32 рисунка и 10 таблиц. Список литературы включает 127 отечественных и 156 зарубежных источников.

Во введении автором раскрывается актуальность выбранной темы исследования, формулируются пять задач и цель исследования, которая заключается в особенности биохимических сдвигов при аллоксан-индуцированном сахарном диабете и обосновать подходы к их коррекции.

Глава 1. «Обзор литературы» написан с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертантом проанализированы уже имеющиеся литературные данные о современных представлениях в этиологии, патогенезе и лечении сахарного диабета.

Глава 2. Автором доступно изложены материалы и методы исследований. Разработанная программа с использованием современных апробированных биохимических методов измерений, проведением калибровочных измерений правильно выбранным методом статистической обработки результатов исследования и воспроизводимостью полученных результатов, позволили получить материал, для соответствующих теоретических выводов, и рекомендаций.

Главы 3-5. В главах детально изложены результаты собственных исследований. Главы хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов и убеждает в достоверности проведенного исследования.

Имеется заключение, посвященное обсуждению полученных результатов исследований, и содержащее основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации.

Выводы диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично и чётко. В практической рекомендации, полученные результаты подтверждают о заинтересованности мелатонина в упорядочении процессов в поджелудочной железе, активности индикаторных ферментов состояния клеток печени, в поддержании энергетического

гомеостаза организма в целом, а потому и в генезе сахарного диабета. Диссертация написана ясным и доступным языком в хорошем литературном стиле, научно вполне корректно. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты работы внедрены в практику на кафедрах общей и биологической химии, клинической биохимии, патологической анатомии, патологической физиологии, эндокринологии, детской эндокринологии Ставропольского государственного медицинского университета в курсе практических занятий, а также в кабинете «Школа диабета» ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница» - проект для тех, кто хочет узнать об этом заболевании больше.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По материалам диссертации опубликовано 16 статей, из которых 3 (1 в БД Scopus) - в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и изданиях, приравненных к ним.

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на международных, российских и региональных конференциях. Они были представлены на международной конференции: XI Российской научно – практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2019); IV международной научной Интернет - конференции. «Физико-химическая биология» (Ставрополь, 2019); межвузовском научном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2020); Международной конференции «Process management and scientific developments». (Birmingham, United Kingdom, 2020).

Замечания

Принципиальных замечаний нет, большинство было устранено в процессе общения с диссертантом. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Тем не менее, по итогам ознакомления с диссертацией, возникло несколько вопросов, требующих разъяснения:

1. Пожалуйста, объясните, исходя из ваших модельных экспериментов (молекулярный докинг и конформационный анализ), если мелатонин является конкурентным ингибитором сукцината, что приводит к снижению активности сукцинатдегидрогеназы в печени то, как это связано с нормализацией активности сукцинатдегидрогеназы у диабетических животных на фоне применения мелатонина? И как это интерполировать на процессы, происходящие в поджелудочной железе?

2. Объясните более подробно: на основании, каких фактических данных был сделан вывод о взаимодействии сукцинатдегидрогеназы и мелатонина? Для чего, с нашей точки зрения, было бы необходимо предоставить PDB-file каждого участника и соответственно PDB-file-результат.

Заключение

Диссертационная работа Биджиевой Фатимы Асхатовны «Особенности течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции», предоставленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является завершенной экспериментальной работой, результаты которой позволили оценить эффективность применения адаптогена мелатонина для коррекции нарушений различных видов метаболизма в тканях печени и

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Биджиевой Фатимы Асхатовны на тему "Особенности течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции" на соискание учёной 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)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	Микашинович Зоя Иванова	1943, РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1	доктор биологических наук, (1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология), ДТН№ 001692	профессор	
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно- аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных			1. Реагин специфическая реакция представителей разных групп крови как система индивидуального типирования заболеваний поджелудочной железы с нарушениями углеводного обмена / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г. / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 3 (151). С. 64-70.			

<p>профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</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>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анализ метаболических изменений в митохондриях печени и эритроцитах при эссенциальной гиперхолестеринемии у крыс / Микашинович З.И., Семенец И.А., Ромашенко А.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. Т. 23. № 12. С. 36-41. 2. Влияние хронической алкоголизации на функционально – метаболические взаимоотношения печени мышц, модель их коррекции / Микашинович З.И., Ромашенко А.В., Успенская Е.В.// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. Т. 23. № 2. С. 42-50. 3. Реагин – специфическая реакция на уровень инсулина при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенных детерминант групп крови (в системе АВ0) / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г.// Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 4. С. 589-596. 4. Антиген зависимые особенности группы крови в индукции поликлонального IGE – ответа и предрасположенности к сахарному диабету / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И. // Проблемы научной мысли. 2018. Т. 8. № 4. С. 67-70. 5. Анализ уровня общего иммуноглобулина Е (IGE) в сыворотке крови людей с различными типами нарушений углеводного обмена и группами крови 0 (I), А (II), В (III) / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И. // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 8. С. 476-481. 6. Особенности IGE – поликлонального ответа при нарушениях углеводного обмена в зависимости от антигенов группы крови / Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 6. С. 789-798.
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	<p style="text-align: center;">630/9</p>

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

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук, профессор

Подпись З.И. Микашинович заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,

«29» июля 2021 г.



З.И. Микашинович

Зоя Ивановна Микашинович

Наталья Германовна Сапронова

Наталья Германовна Сапронова