

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.09.2021 г. №14

О присуждении Семенец Инне Александровне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов" по специальности 1.5.4. Биохимия принята к защите 29.06.2021 г., протокол № 12, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Семенец Инна Александровна, 1992 года рождения. В 2014 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2016 г. по 2020 г. обучалась в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и клинической биохимии №1. Работает старшим лаборантом кафедры общей и клинической биохимии.

мии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и клинической биохимии №1.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор Микашинович Зоя Ивановна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Мустафин Ильшат Ганиевич (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой;

2. Бондарь Татьяна Петровна (гражданка России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической биохимии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, в своем положительном заключении, подписанном Конторщиковой Клавдией Николаевной, доктором биологических наук, профессором, исполняющей обязанности заведующего кафедрой клинической ла-

бораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, указала, что "диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой..., соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия".

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 5 работ. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 3, 16, 75; патенты на изобретение – 2, 17, 80; материалы конференций – 15, 64, 76. В диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Семенец, И.А. Некоторые особенности изменения обменных процессов в мышцах при длительном введении симвастатина и тиоктовой кислоты в эксперименте / И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 450-455.

2. Микашинович, З.И. 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. 46-51.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Спириной Людмилы Викторовны, доктора медицинских наук, профессора кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Доркиной Елены Григорьевны, доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры биологии и физиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.kσμα.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию профилактики осложнений при приеме лиофильных препаратов в эксперименте; **предложен** оригинальный подход коррекции статиновой миопатии; **доказана** роль митохондриальной дисфункции как ведущего патогенетического фактора в формировании побочных эффектов статиновой терапии; **введено** новое представление об особенностях влияния каждого из естественных метаболитов на обменные процессы в мышцах и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией, длительно получавших симвастатин.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления о целесообразности применения убихинона и липоевой кислоты для коррекции обменных процессов у животных с эссенциальной гиперхолестеринемией при длительном приеме симвастатина; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых биохимических, инструментальных и статистических методов исследования; **изложены** факты, свидетельствующие об эффективности применения при гиперхолестеринемии сочетанной терапии статинов с убихиноном или липоевой кислотой; **раскрыты** особенности биохимических изменений при действии каждого выбранного корректора; **изучена** активность компонентов дыхательной цепи митохондрий в комплексе с показателями углеводного обмена, ферментами антиоксидантной защиты в мышечной ткани и эритроцитах при сочетанном введении статинов с естественными метаболитами; **проведена модернизация** существующих методов моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** способ оптимизации кислородозависимых процессов при длительном введении симвастатина животным с использованием липоевой кислоты; **определены** перспективы дальнейшего поиска специальных корректоров направленных на снижение лактоацидоза; **создана** новая модель эссенциальной гиперхолестеринемии; **представлены** результаты, свидетельствующие об особенностях действия каждого из выбранных метаболитов при длительном применении симвастатина на фоне гиперхолестеринемии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на достоверных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными современными данными по теме диссертации; **идея** базируется на анализе клинической и лабораторной медицинской практики, а также обобщении передового опыта специалистов в области биохимии, кардиологии и клинической фармакологии; **использованы** современные методы исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора, обработки первичной информации и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, включая обработку и интерпретацию полученных лабораторных данных, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Автором работы представлены данные о стимулировании аэробных процессов в эритроцитах под влиянием коэнзима Q₁₀. При этом в мышечной ткани отмечена противоположно направленная динамика в системе лактат/пируват, с преобладанием анаэробной направленности обмена. Как можно объяснить выявленные процессы? Какие аэробные процессы происходят в эритроцитах?

2. Какой механизм восстановления активности сукцинатдегидрогеназы и ци-

тохромоксидазы в мышцах при воздействии убихинона и стимулировании дыхательных ферментов липоевой кислоты?

3. В группе с экспериментальной гиперхолестеринемией при одновременном введении симвастатина и липоевой кислоты отмечено понижение уровня пириноградной кислоты, тогда как уровень лактата повысился, но в меньшей степени, чем у животных, получавших убихинон. Как можно интерпретировать полученные результаты? Нет ли противоречия?

4. Проводилось ли исследование сочетанного применения липоевой кислоты и убихинона при длительной терапии статинами? Какое влияние на энергообмен и работу дыхательной цепи, и прочие звенья метаболизма мышц может оказать данная комплексная терапия?

5. Чем обусловлен выбор для проведения экспериментальных исследований препарата 1 поколения статинов, в настоящее время не рекомендуемый для применения в практической медицине, из-за низкой терапевтической эффективности и большого числа доказанных побочных исследований?

Соискатель Семенец И.А. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим:

1. Мы полагаем, что введение коэнзима Q_{10} стимулирует доставку кислорода к тканям, о чем свидетельствуют данные улучшения тканевого дыхания в мышцах. Соответственно в эритроцитах должна стимулироваться газотранспортная функция, усиливаться оксигенация гемоглобина. Можно полагать, что в условиях гипоксии введение коэнзима Q_{10} может стимулировать эритропоэз, следовательно, в крови будет увеличиваться популяция молодых клеток (ретикулоцитов), в которых сохраняется способность потребления кислорода.

2. Введение коэнзима Q_{10} стимулирует перенос протонов H^+ от НАДН по промежуточным переносчикам кислорода, что надо полагать восстанавливает активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, а в случае с применением липоевой кислоты усиливается передача электронов с ФАД на НАДН, что стимулирует активность сукцинатдегидрогеназы в большей степени, чем коэн-

зима Q_{10} . Сукцинатдегидрогеназа не только обеспечивает поток электронов на кислород, но и регулирует свою активность через восстановление убихинона и оказывает общее регуляторное влияние на общую скорость дыхания, что мы и видим определяя активность цитохромоксидазы.

3. По нашему представлению введение в систему коэнзима Q_{10} сопровождается стимуляцией роста лактата за счет регенерации $НАДН+Н^+$, что дает возможность снижать уровень пировиноградной кислоты за счет увеличения уровня лактата. В случае введения липоевой кислоты происходит стимулирование работы пируватдегидрогеназного комплекса, в свою очередь приводящего к образованию эндогенного CoA с последующим образованием ацетил- CoA и стимуляцией окислительных процессов, что в рамках рассматриваемой метаболической ситуации документируется меньшим уровнем лактата и восстановлением уровня пировиноградной кислоты до значений контроля.

4. Сочетанное применение липоевой кислоты и убихинона при длительной терапии статинами не являлось целью проводимого исследования. Во избежание получения недостоверной информации за счет эффекта синергизма нами было проанализировано индивидуальное влияние каждого из анализируемых корректоров для выявления наиболее информативных звеньев метаболических реакций, протекающих в клетках мышечной ткани и эритроцитах при длительной терапии статинами. Имеющиеся в литературе немногочисленные сообщения, где авторами проведены исследования на культурах клеток, при сочетанном применении липоевой кислоты и убихинона, свидетельствуют о том, что данная комбинация может улучшить энергетический гомеостаз, но указывают на необходимость изучения каждого корректора в отдельности, что и стало целью нашего исследования. Перспективы разработки темы дальнейшего исследования могут быть связаны с созданием и изучением комплексных корректоров обеспечивающих длительную адаптацию к действию статинов.

5. Выбор симвастатина "Зокор" обусловлен двумя позициями. С одной стороны этот препарат позволяет моделировать статиновую миопатию, что явилось базовой моделью для достижения цели и решения поставленных задач

данного исследования. С другой стороны проведенный фармакоэкономический анализ показал, что "Зокор" является наиболее экономически выгодным препаратом (при условии его эффективности). Эти данные изложены в статье Белоусова Д.Ю. и соавторов "Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечнососудистых заболеваний". Таким образом, "Зокор" продолжает быть востребованным препаратом у населения, в связи с этим и возникла цель попытаться найти корректоры снижающие риск развития побочных эффектов при длительной терапии.

На заседании 21.09.2021 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития биохимии – установление роли митохондриальной дисфункции как ведущего патогенетического фактора в формировании осложнений при длительной статинотерапии и ее оптимизация естественными метаболитами (убихинон, липоевая кислота), – присудить Семенец И.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

21.09.21



Быков
Илья Михайлович

Лапина
Наталья Викторовна