

«УТВ.»
Проректор
ФГБОУ ВО «ПНИМУ им. академика Е.П. Власова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, кандидат биологических наук
Благодатова Анна Сергеевна

«26» августа 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Семенец Инны Александровны
на тему «Сравнительный анализ влияния липосевой кислоты и убихинона на
метаболизм мышц при длительном приеме статинов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день наиболее высокоэффективными гиполипидемическими лекарственными средствами являются препараты фармакологической группы «статины», действие которых направлено не только на снижение уровня холестерина, но и на снижение рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы.

В медицинской литературе накоплены обширные данные экспериментальных и клинических исследований, доказывающие результативность применения статинов. В то же время имеются сведения о достаточно серьезных побочных эффектах, возникающих при длительном их применении, вплоть до развития миопатии. Известно большое число факторов, способствующих развитию миопатии. Особый интерес представляет разрабатываемая в последнее время проблема «митохондриальной дисфункции» как одной из ведущих в патогенезе статиновых миопатий.

В механизме воздействия различных повреждающих факторов имеется общее звено – избыточная продукция свободных радикалов, которые изменяют адаптивные реакции организма, реализующиеся на клеточном уровне, как антиоксидантная защита. Нарушение работы дыхательной цепи и чрезмерное образование активных форм кислорода в сочетании с изменением эффективности антиоксидантных реакций может быть ключевым звеном побочных явлений при длительном приеме статинов.

Разработанная автором научная концепция основывается на поиске патогенетически обоснованных подходов коррекции метаболических сдвигов на основе анализа состояния глутатионового звена антиоксидантной защиты и оценки кислородного режима при экспериментальной статиновой миопатии.

Внимание диссертанта привлекли исследования, посвященные эффективности применения убихинона и липоевой кислоты в кардиологической практике, которые в диссертационной работе были использованы для коррекции последствий длительного приема статинов. Выбор таких метаболических корригирующих средств представляется актуальным и обоснованным. Известно мнение ряда авторов о том, что пусковым механизмом, приводящим к развитию статиновой миопатии, является уменьшение внутримышечного содержания убихинона, однако однозначных подтверждений этому до настоящего времени не имеется. Наряду с этим установлено, что липоевая кислота, как кофактор пируватдегидрогеназного комплекса, не только запускает работу энергетических циклов митохондрий, но и обладает антиоксидантным действием, стимулирует окислительно-восстановительные реакции.

Исходя из вышеизложенного, тема исследования является актуальной, а проведенный сравнительный анализ двух метаболитов - корректоров представляет как научный, так и практический интерес.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научной новизной диссертационной работы Семенец И.А. является проведение комплексного сравнительного анализа биохимических показателей энергетического обмена и антиоксидантной защиты в мышечной ткани и эритроцитах у животных с эссенциальной гиперхолестеринемией длительно получавших симвастатин в сочетании с естественным метаболитом (липоевой кислотой и коферментом Q₁₀). Полученные результаты позволили установить особенности влияния каждого избранного метаболита для коррекции обменных сдвигов, происходящих в мышечной ткани и эритроцитах животных с эссенциальной гиперхолестеринемией, длительно получавших симвастатин.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что осложнения статиновых миопатий сопровождаются «митохондриальной дисфункцией», проявляющейся депрессией работы II и IV комплексов дыхательной цепи и лактатацидозом. Более того, параллельно регистрируется угнетение антиоксидантной защиты на уровне обмена глутатиона.

Общим для действия как липоевой кислоты, так и убихинона является способность снижать тяжесть прооксидантного действия статинов за счет активации II и IV комплексов дыхательной цепи.

Введение липоевой кислоты не только восстанавливает работу исследованных участков дыхательной цепи, но и стимулирует ее. При этом липоевая кислота наиболее выражено снижает уровень лактатацидоза.

При длительной статиновой терапии применение липоевой кислоты повышает функциональную активность эритроцитов за счет пула восстановленного глутатиона при активации глутатионпероксидазы, защищающей клетки от окислительной деструкции.

На основании полученных данных разработаны новые технические решения, получены патенты на изобретения: «Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии» (патент на изобретение № 2733693 от 06.10.2020 г.) и «Способ оптимизации кислородзависимых процессов при длительном введении симвастатина животным с использованием липоевой кислоты» (патент на изобретение № 2741689 от 28.01.2021 г.).

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов. Диссертационное исследование имеет четко выраженную практическую значимость. Полученные автором результаты позволили оценить эффективность применения естественных метаболитов и преимущество использования того или иного корректора при длительном применении статинов. Эти факты легли в основу разработанного способа оптимизации в перестройки метаболических процессов, направленных для устранения побочных эффектов статинов.

Для решения поставленных цели и задач автором применены актуальные методы и проведено достаточное количество лабораторных исследований (n=210). Подбор биохимических показателей, научная систематизация и интерпретация полученных результатов позволили обосновать положения, выдвинутые на защиту.

Выводы диссертации, базируются на анализе статистически обработанного фактического материала, адекватны поставленной цели и задачам научной работы. Результаты диссертационной работы достаточно апробированы, обсуждены в печати и на научных конференциях различного уровня.

Автором по теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получено 2 патента на изобретение.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. 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 не снижают научной и практической значимости проведенного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Данные, изложенные в диссертационной работе, могут быть базой для дальнейшего анализа состояния обменных процессов, выявления причин нарушения углеродно-энергетического обмена, поисков специальных корректоров, оптимизирующих обмен глюкозы и устраняющих лактатацидоз.

Разработанная автором модель «Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии» (патент на изобретение № 2733693 от 06.10.2020 г.) представляет возможности изучения метаболических основ алиментарной гиперхолестеринемии и получение наиболее адекватной информации о ее последствиях. «Способ оптимизации кислородзависимых процессов при длительном введении симвастатина животным с использованием липоевой кислоты» (патент на изобретение № 2741689 от 28.01.2021 г.) отражает перспективность использования этого корректора для повышения эффективности работы адаптивных метаболических процессов, направленных на устранение побочных эффектов статинов.

Разработки по теме исследования могут быть в дальнейшем использованы для создания комплексных метаболических корректоров, воздействующих на различные участки цепи обменных реакций и обеспечивающих длительную адаптацию к действию статинов.

Заключение. Диссертационная работа Семенец Инны Александровны на тему «Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 Биохимия, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком современном методическом уровне по актуальной проблеме биохимии. В диссертации на основании выполненных лично автором исследований обоснованы теоретические положения, совокупность которых позволили оценить эффективность применения естественных метаболитов (убихинона и липоевой кислоты) и преимущество использования того или иного корректора при длительном применении статинов.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа И.А. Семенец 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, в части требований, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертацию Инны Александровны Семенец заслушан и утвержден на заседании кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №7 от 26 августа 2021 г.).

И.о. заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор



Конторщикова Клавдия Николаевна

Подпись профессора К.Н.Конторщикова подтверждаю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор биологических наук




Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

603950, БОКС-470 Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Телефон: (813) 422-125-50, Факс: (813) 439-01-84

<http://pimunn.ru>

E-mail: rector@pimunn.ru

СВЕДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород), назначенного ведущей организацией по кандидатской диссертации Семенец Инны Александровны на тему «Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов», по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)262-50-18, e-mail: corpus@ksma.kubannet.ru, официальный сайт: <http://www.ksma.ru>)

Полное и сокращённое название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)
Место нахождения	г. Нижний Новгород
Почтовый адрес	603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
Телефон	8 (831) 422-12-50
Адрес электронной почты	rector@pimunn.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://pimunn.ru/
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Карякин Николай Николаевич - доктор медицинских наук, доцент
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Благонравова Анна Сергеевна - доктор медицинских наук, доцент
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации	Конторщикова Клавдия Николаевна – доктор биологических наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, телефон: 8(831) 439-09-43, e-mail: kontelin@mail.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных	1. Совместная характеристика состояния перекисного окисления липидов и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / Халецкая

изданиях за последние 5 лет	<p>А.И., Кузнецова А.Н., Конторщикова К.Н., Леонова Д.А. // Медицинский альманах. 2018. № 5 (56). С. 225-230.</p> <p>2. Влияние композиции «маточное молочко-убихинон-10-мёд» на вариабельность сердечного ритма и прооксидантно-антиоксидантный статус высококвалифицированных спортсменов / Овчинников А.Н., Крылова Е.В., Конторщикова К.Н., Крылов В.Н. // Спортивная медицина: наука и практика. 2018. Т. 8. № 1. С. 23-31.</p> <p>3. Оценка влияния фармакологической композиции «мёд-маточное молочко-убихинон-10» на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз спортсменов / Конторщикова К.Н., Крылов В.И., Овчинников А.Н., Тихомирова Ю.Р., Колегова Т.И., Торшакова Г.А. // Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 104-107.</p> <p>4. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией/ Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.И., Баранова А.В., Седышев Д.В., Густов А.В. // Практическая медицина. 2017. Т. 1. № 1 (102). С. 110-103.</p> <p>5. Взаимосвязь молекулярно-генетического маркера CDH с оксидантным статусом при глиомах / Обухова Л.М., Мурач Е.И., Орлинская И.Ю., Конторщикова К.Н., Медяник И.А.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. т.171, N2, С.204-207</p> <p>6. Взаимосвязь показателей углеводного обмена и молекулярно-генетических маркеров при глиомах разной степени анаплазии /Обухова Л.М., Никифорова О.Н., Копытова Т.В., Орлинская И.Ю., Конторщиков М.М., Конторщикова К.И., Медяник И.В. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021.т.172, № 7. С.77- 80.</p>
-----------------------------	--

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

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрав
д.м.н., доцент



А.С. Благонравова