

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Мустафина Ильшата Ганиевича на диссертационную работу Биджиевой Фатимы Асхатовны «Особенности течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции»

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день сахарный диабет является широко распространенным хроническим метаболическим заболеванием, приводящим к ранней инвалидизации и высокой летальности. Известно, что среди механизмов, приводящих к развитию СД и его осложнений, значительная роль принадлежит интенсификации окислительного стресса (чрезмерное образование активных форм кислорода), а также избыточного образования конечных продуктов гликирования и нарушение обмена липопротеинов. При этом в организме возникает нарушение баланса между прооксидантными процессами и системой антиоксидантной защиты. Более того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β -клеток поджелудочной железы и тем самым ускоряет развитие и прогрессирование СД. В развитии многих поздних осложнений СД с патогенетической точки зрения немаловажную роль играет окислительный стресс. Антиоксидантная система защиты (АОС) в организме ограничивает повреждение тканей активными формами кислорода.

Одной из актуальных проблем современной медицинской науки является разработка новых методов терапии СД, поиск и исследование препаратов, обладающих наименьшим побочным эффектом. В последние годы в медицинской науке интерес ученых привлек гормон эпифиза мелатонин. Изучение гормона мозговой железы эпифиза мелатонина в качестве средства патогенетической терапии является весьма привлекательным и обоснованным, учитывая многочисленные публикации об использовании мелатонина в качестве антиоксиданта. Естественная природа препарата, биодоступность для всех

клеток организма и хорошая переносимость дают основание для проведения исследования на экспериментальной модели.

Исследование механизмов антидиабетического действия различных препаратов на доклиническом этапе с использованием экспериментальной модели позволит получить более обширные сведения не только о строении и функционировании биологических молекул, но и поможет расшифровать патогенез заболевания. Молекулярный докинг является одним из методов молекулярного моделирования. Процесс прогнозирования взаимодействия биологически активных соединений (лиганд) и мишеней (биомакромолекула) – один из современных научных подходов в поиске и разработке лекарственных препаратов.

Изучение особенностей влияния мелатонина на энергетические процессы при сахарном диабете, представляется актуальным, и позволит найти новые пути к выяснению механизмов, в основе которых лежат процессы межмолекулярного узнавания. Применение при этом морфологических методов исследования, позволяет расширить возможности более достоверной оценки состояния панкреатических островков и β -клеток.

Исходя из вышеизложенного, не вызывает сомнения актуальность представленной диссертационной работы.

Оценка содержания и качества оформления научно-квалификационной работы

Структура и оформление научно - квалификационной работы традиционные. Диссертация содержит 148 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с изложением собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. В диссертации 32 рисунок и 10 таблиц, которые наглядно отражают результаты работы. В указателе литературы 283 источника, из которых 127 на русском языке и 156 работ на иностранных языках. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, принятым для квалификационных работ. 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 подробно представлены современные литературные данные по этиологии и патогенезу сахарного диабета, вопросам диагностики и лечения данного заболевания.

Во второй главе охарактеризованы группы испытуемых животных, описаны методы клинических и лабораторных исследований, а также методы статистического анализа.

В третьей главе детально изложены результаты собственных исследований. Описаны клинические и биохимические особенности протекания аллоксан-индуцированного диабета у экспериментальных животных, биологические и фармакологические эффекты разных доз мелатонина, а также проведено исследование взаимодействия мелатонина с сукцинатдегидрогеназой с использованием методов хемоинформатики и компьютерного анализа.

В четвертой главе дана оценка лечебным возможностям мелатонина при аллоксан-индуцированном сахарном диабете.

Пятая глава посвящена гистологической характеристике поджелудочной железы у животных при норме, аллоксан – индуцированном сахарном диабете, и при применении мелатонина.

В шестой главе собственных исследований, проводится непосредственное обсуждение результатов исследования, резюмируются современные литературные и полученные автором данные. Автором выдвинуто предположение об участии МТ в регуляции деятельности поджелудочной железы, поддержании энергетического гомеостаза организма в целом, а следовательно, и в генезе сахарного диабета.

В заключении содержится детальное обсуждение результатов

исследования. В этой главе проведено сопоставление собственных результатов с данными литературы, сформированы и оформлены основные положения для выводов и практических рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования достоверны, логично обоснованы, обладают научным и практическим значением. Вышеизложенное позволяет заключить, что работа выполнена на высоком методическом уровне.

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

Диссертационное исследование проведено с использованием современных лабораторных и статистических методов исследований, и на достаточном количестве наблюдений (в исследовании было задействовано всего 130 крыс (самцы) линии Wistar массой 120-150).

Методы исследования современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

Экспериментальные данные были получены и обработаны в соответствии со схемой исследования, которая была разработана и утверждена в рамках данной работы. При проведении исследований применялись современные методы анализа: экспериментальный, биохимический, молекулярного моделирования (молекулярный докинг и конформационный анализ), гистологический и статистический. Были выполнены 2 серии экспериментов. Первая серия эксперимента включает в себя 2 этапа. Модель аллоксанового диабета вызывали у крыс путем однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 150 мг/кг. Контролем служили интактные животные. После введения диabetогенных доз аллоксана, СД подтверждали по уровню глюкозы крови, взятой из хвостовой вены животных натошак, а также по состоянию полиурии и полидипсии, полифагии. При СД наблюдалось несколько фаз изменения сахарной кривой в крови: первая фаза гипергликемическая, достигающая максимума в течении первых часов; вторая – гипогликемическая, которая в основном проявлялась на протяжении 15 – 24 часов; третья – фаза

стойкой гипергликемии. Изучали основные биохимические сдвиги в сыворотке крови. Для оценки суточного диуреза и величины глюкозурии сбор мочи у каждой крысы проводили индивидуально с помощью специальных мочесборников. У оставшихся животных выявилась гетерогенность к аллоксану. На втором этапе эксперимента каждая группа делилась на 2 подгруппы, которым на фоне развившегося диабета вводили мелатонин в дозировке 0,1 мг/кг и 1 мг/кг.

Во второй серии экспериментов, для оценки влияния разных доз мелатонина у здоровых животных, крысы были поделены на 4 группы – интактные, контрольные (физиологический раствор), введение мелатонина в дозе 0,1 мг/кг и 1 мг/кг.

На 25 -е сутки, животных выводили из эксперимента, и забирали кровь для биохимических исследований, оценивались состояние СРО - АОЗ организма, гормональный фон и активность ферментов АСТ, АЛТ и СДГ, и проводилось гистологическое исследование.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Новизна результатов исследования

1. Впервые у экспериментальных животных (крыс линии Wistar), удалось выявить неодинаковую чувствительность к токсическому действию аллоксана, что позволяет углубить представления о механизмах повреждения β - клеток островков Лангерганса в условиях экспериментального диабета и о возможности их регенерации, способах их коррекции с помощью мелатонина. Впервые определены различия в активности маркерных ферментов печени у животных с разной уремической чувствительностью к аллоксану. Установлено, что животные с низкой уремической чувствительностью демонстрируют значительное увеличение активности только цитоплазматической аланинаминотрансферазы, а у животных с высокой уремической чувствительностью более активны аспартат - аминотрансферазы, имеющие митохондриально - цитоплазматическую локализацию.

2. Автором работы в автореферате и рукописи диссертации указано, что

впервые при экспериментальном диабете наблюдается активация только митохондриальной сукцинатдегидрогеназы, что, вероятно, связано с более высоким темпом работы ЦТК в печени, но не в поджелудочной железе. В связи с этим закономерно возникает вопрос о корректности применения в данном случае формулировки автора «активация только митохондриальной СДГ...».

3. Впервые использован метод молекулярного докинга как новый подход для визуализации и количественной оценки взаимодействия мелатонина с сукцинатдегидрогеназой, приводящее к блокированию каталитического домена А - субъединицы СДГ. Пространственное расположение и обнаруженные типы связей при комплексообразовании мелатонина с ФАД проявляют возможное ингибирующее действие и могут быть конкурентоспособными относительно сайта связывания убихинона.

4. Впервые проведено комплексное изучение плеiotропного действия разных доз мелатонина на выраженность биохимических и гистологических сдвигов, индуцированных аллоксаном.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты диссертационного исследования имеют научное и практическое значение. Полученные результаты об ингибировании мелатонином домена сукцинатдегидрогеназы, значительно дополняют современные представления механизмов развития сахарного диабета. Полученные в результате диссертационного исследования данные, можно использовать как сайт воздействия новых противодиабетических лекарственных средств. Результаты, полученные в данной диссертационной работе, могут быть использованы как в научных целях, так и для оценки стойких изменений как клинических, так и морфологических проявлений в результате лечения сахарного диабета.

Внедрение результатов исследования

Данные исследования могут быть использованы в научных целях для оценки стойких изменений клинических и морфологических проявлений при сахарном диабете»

Полученные результаты используются на кафедрах общей и биологической химии, клинической биохимии, эндокринологии, детской эндокринологии и патофизиологии, патологической анатомии Ставропольского государственного медицинского университета в курсе лекций, 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

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены 16 печатных работах, 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, посвященной 85 - летию СКФУ, 45 -ю кафедры анатомии и физиологии, единению научного сообщества физиологов России и Республики Беларусь (Ставрополь, 2015); форуме «50 лет дополнительному профессиональному медицинскому образованию на Северном Кавказе» (Ставрополь, 2015); 12 - й научно-практической конференции врачей Карачаево - Черкесской республики с международным участием «Современные проблемы клинической медицины» (г. Черкесск, 2016); международной научно - практической конференции «Теоретические и прикладные вопросы науки и образования (Тамбов, 2018); 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

Существенных замечаний по диссертации Биджиевой Ф.А. нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы, обороты. Однако указанные недочеты не носят принципиального характера и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В ходе ознакомления с рукописью диссертации и авторефератом возникли вопросы:

1. В автореферате и рукописи диссертации автором указано, что впервые при экспериментальном диабете наблюдается активация только митохондриальной сукцинатдегидрогеназы, что, вероятно, связано с более высоким темпом работы ЦТК в печени, но не в поджелудочной железе. В связи с этим закономерно возникает вопрос по применению в данном случае формулировки «активация только митохондриальной СДГ...».
2. Безусловным достоинством работы является результаты, полученные с применением молекулярного докинга. Взаимодействие мелатонина с сукцинатдегидрогеназой может привести к блокированию каталитического домена SDHA субъединицы по данным, полученным в исследовании. На этом основании в выводе 5 указано, что введение мелатонина приводит к нормализации активности СДГ через блокирование А домена фермента. Какой механизм нормализации активности СДГ, достоверно сниженной при аллоксановом диабете, под влиянием мелатонина?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Биджиевой Фатимы Асхатовны «Особенности течения экспериментального аллоксан – индуцированного сахарного диабета и методы его коррекции» соответствует паспорту специальности 1.5.4. биохимия и является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным лично автором. Содержит новое решение актуальной задачи по

повышению качества оказания помощи лицам с сахарным диабетом, что имеет существенное значение для теории и практики в лечении.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Биджиевой Ф.А. 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.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
профессор

И.Г. Мустафин

Подпись И.Г. Мустафина заверяю:
Первый проректор
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
доктор политических наук,
профессор



Мухарямова Лайсан Музиповна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49
тел. 8(843)236-06-52; 8(843)236-06-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru
e-mail: ilshat64@mail.ru

« 23 » 08 2021 г.

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	Мустафин Ильшат Ганиевич	РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики	Доктор медицинских наук, 1.5.4. биохимия	профессор	
а) Перечень научных публикаций в издания, индексируемых в международных цитатно- аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в			1. The off-label use of drugs for parenteral nutrition as a solvent of substances slightly soluble in water in pharmacological research/ Urakov A.L., Mustafin I.G., Samorodov A.V., Kamilov F.Kh., Khaliullin F.A. //Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research. 2018. - Т. 9. - N2 1. - С.9- 14. Импакт-фактор - 0,54.			

<p>специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Changes in HLA-DR Expression on Monocytes and Lymphocytes in Neonatal Sepsis/ Khaertynov, K.S., Anokhin, V .A., Mustafin, I.G., Khaertynova, A.K., Sofronova, S.A. //BioNanoScience. -2018.-8(2), с. 647-653. Импакт-фактор – 0,53. 3. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors Boichuk, S., Dunaev, P., Galembikova, A., Mustafin, I., Valeeva, E. //Anti-Cancer Drugs - 2018. - 29(6), с. 549-5. Импакт-фактор – 1 ,869. 4. Urakov A.L., Mustafin I.G., Nabiullina R.M., Bashirova L.I., Mochalov K.S., Samorodov A.V., Khaliullin F.A., Lipatov D.O., Korunas V.I., Khalimov A.R. Thromboelastography as an instrument of preclinical studies of the potential drug //Journal of Applied Pharmaceutical Science. - 2020. - Т. 10. № 8. - С. 105-110. DOI: DOI: 10.7324/JAPS.2020.10812. Импакт-фактор – 0,250. 5. Boichuk S.V., Dunaev P.D., Galembikova A.R., Bikinieva F., Nurgatina I.I., Mustafin I., Aukhadieva A., Kurtasanov R.S., Andriutsa N.S., Shagimardanova E.I., Gorbunova V. Inhibition of FGFR2-signaling attenuates a homology-mediated DNA repair in GIST and sensitizes them to DNA-topoisomerase II inhibitors. //International Journal of Molecular Sciences. - 2020. - Т. 21. - № 1. - С. 352. DOI: 10.3390/ijms21010352, IF: 4,556.
<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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тюрин Ю.А., Зарипова А.З., Исаева Г.Ш., Мустафин И.Г., Баязитова Л.Е.Протеомные технологии в разработке новых вакцин на основе серотип – неспецифичных белков антигенов STREPTOCOCCUS PNEUMONIALE // Казанский медицинский журнал. - 2019. Т. 100. - № 4. - С. 680-688. 2. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К.. Сафина Н.А., Мустафин И.Г. Особенности биохимического состава ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2019. - Т. 19. № 3 (71). - С. 43-46. 3. Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р.Роль уровня α – дефензина в прогрессировании хронического катарального гингивита у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении // В сборнике: Здоровье человека в XXI веке. Сборник научных статей. 2018. С. 34-38. 4. Ураков А.Л., Самородов А.В., Камилов Ф.Х., Мустафин И.Г., Халиуллин Ф.А.

<p>учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<p>Особенности экспрессии Р – селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов // Фармация. - 2017. Т. 66. - № 3. - С. 43-46.</p> <p>5. Самородов А.В., Халиуллин Ф.А., Камило Ф.Х., Мустафин И.Г., Исхаков Т.И. Устройство бережной фиксации мелких лабораторных животных, позволяющее производить манипуляции с выбранным участком поверхности тела, для проведения доклинических исследований // Патент на изобретение RU 2633781 С, 18.10.2017. Заявка № 2016152438 от 28.12.2016.</p> <p>6. Тюрин Ю.А., Фассахов Р.С., Григорьева Т.В., Мустафин И.Г. Микробный состав различных участков кожи при развитии атопического дерматита по данным метода MALDI – TOF масс – спектрометрической идентификации //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. № 2. - С. 30-36.</p> <p>7. Салеев Р.А., Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К., Мустафин И.Г. Сравнительный анализ микробиоты ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими расстройствами при применении зубной пасты с ферментом "бромелайн" //Пародонтология. - 2020. - Т. 25, № 1. - С.16-21. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-16-21_Импакт-фактор – 0,553.</p> <p>8. И.Г. Мустафин, Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Р.М. Набиуллина, Ю.Л. Тимошкова, А.А. Шмидт, Н.В. Яковлев Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т.14, №4. – С.469-479. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.14.4. Импакт-фактор – 0,492.</p>
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	<p>773</p>
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	
<p>д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной</p>	

научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)	

Официальный оппонент:
 заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной
 диагностики федерального государственного бюджетного
 образовательного учреждения высшего образования «Казанский
 государственный медицинский университет» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации,
 доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Мустафин

Подпись д.м.н. профессора Мустафина И.Г. заверяю:

Первый проректор ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, профессор

Л.М. Мухарямова

19.04.21



(Handwritten signature)