



«УТВЕРЖДАЮ»

Доктор по научной работе

ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Виноградова Анна Сергеевна

« 12 » ноября 2020г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Виноградовой Елены Викторовны

на тему: «Молекулярные механизмы статиновой миопатии»

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 03.01.04 - биохимия

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания лидируют по количеству летальных исходов среди трудоспособного населения нашей страны. Многочисленные клинические исследования убедительно доказали взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и развитием кардиоваскулярных осложнений. Использование в практической кардиологии статинов, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА), замедляет развитие атеросклероза и существенно улучшает прогноз развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и ишемической болезни сердца. Получены неоспоримые доказательства снижения числа неблагоприятных исходов у пациентов с кардиоваскулярными патологиями при приеме статинов.

Однако, несмотря на очевидную терапевтическую эффективность, статины могут вызывать тяжелые побочные эффекты. Прежде всего, это статин-индуцированная миопатия, которая может проявляться как незначительной миалгией, так и крайней стадией - рабдомиолизом. Важно отметить, что частота возникновения данного побочного эффекта в реальной клинической практике

существенно превышает частоту его возникновения при проведении клинических испытаний. Симптомы статин-индуцированного поражения мышц, как правило, малоспецифичны и весьма субъективны, а четкие диагностические критерии до сих пор не разработаны. При этом в большинстве случаев пациенты принимают статины длительно и зачастую в высоких дозах, что существенно увеличивает риск возникновения данного побочного эффекта.

Согласно данным литературы, миопатия является одной из основных причин отмены статиновой терапии. Для предотвращения преждевременного и необоснованного отказа от приема статинов, а также для своевременного выявления статин-индуцированной миопатии, необходимо четко представлять механизмы, лежащие в основе повреждения мышц данными лекарственными препаратами.

Исходя из вышеизложенного, изучение молекулярных механизмов статиновой миопатии, а также определение дополнительных лабораторных критериев для ее диагностики в эксперименте является весьма актуальным и представляет несомненный научный интерес.

Актуальность диссертационного исследования Виноградовой Е.В. подтверждается тем, что впервые изучены молекулярные механизмы адаптации и повреждения тканей (миоцитов) при социально-значимой патологии — атеросклерозе, с выявлением взаимосвязи трансформации метаболических процессов и изменения ультраструктуры миоцитов, вызванной применением статинов. При этом установлена значимая корреляционная зависимость изменений структуры саркомеров с показателями углеводно-энергетического обмена и антиоксидантной системы защиты.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Несомненной научной новизной диссертационной работы Виноградовой Е.В. является проведение комплексного исследования, включающее в себя выяснение особенностей перестройки кислородтранспортной функции крови, а также ферментативных

антиоксидантных процессов в скелетной мускулатуре и клетках крови животных с гиперхолестеринемией до и после длительного применения статинов. Автором впервые установлена взаимосвязь трансформации метаболических процессов и изменения ультраструктуры миоцитов, вызванная применением статинов. Полученные диссертантом результаты имеют самостоятельное научное значение и позволяют существенно расширить и дополнить представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе статиновой миопатии.

Весьма значимым в научно-практическом плане явилось проведение корреляционного анализа, в результате которого впервые обнаружена зависимость между показателями антиоксидантной защиты, углеводно-энергетического обмена и структурного белка саркомера – титина, что позволило отобрать дополнительные биохимические показатели для ранней диагностики статиновой миопатии.

Подтверждением научной новизны являются предложенные автором неинвазивный «Способ моделирования миопатии» (патент на изобретение №2632624 от 06.10.2017г.) и «Способ диагностики миопатии в эксперименте» (патент на изобретение №2625743 18.07.2017г.), позволяющий выделить лабораторные критерии для более достоверной диагностики статиновой миопатии.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов. Диссертационное исследование имеет четко выраженную практическую направленность. Автор приводит фактические данные того, что снижение содержания белков саркомерного цитоскелета, титина и небулина, на фоне длительного применения статинов приводит к атрофическому процессу в мышцах, который характеризуется нарушением двигательной активности животных. На основании анализа полученных данных диссертантом предложен способ диагностики миопатии в эксперименте (патент на изобретение №2625743).

Также практическая значимость данного исследования состоит в предложении использовать факт снижения уровня титина в биопсийном материале как ранний признак, характерный для статиновой миопатии.

Кроме того, в целях совершенствования диагностики статин-индуцированной миопатии автор рекомендует использовать выявленные биохимические показатели, такие как активность глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД) и концентрацию лактата в биоптатах мышечной ткани у пациентов группы риска.

Достоверность научных положений и выводов базируется на адекватном объеме совокупной выборки ($n=140$) экспериментальных животных, актуальных лабораторных и инструментальных методах исследования, а также корректной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины. Выводы диссертационной работы научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Основные положения диссертационного исследования широко обсуждены в печати и на различных научных форумах. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 рецензируемые ВАК при Министерстве науки и высшего образования России, включая 2 патента РФ.

Замечания. Диссертация является законченной научно-исследовательской работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеющиеся незначительные стилистические неточности, несогласованные и сложные по восприятию предложения, никоим образом не умаляют достоинств и значимости представленной научной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как теоретическая база при разработке практических рекомендаций по клинической биохимии, клинической фармакологии, кардиологии, эндокринологии. Предложенный способ диагностики миопатии в эксперименте имеет

перспективу внедрения в практическую кардиологию, как метод позволяющий повысить достоверность распознавания статин-индуцированной миопатии за счет использования конкретных лабораторных показателей.

Кроме того, перспективным является внедрение в практическую деятельность клинико-диагностических лабораторий определения активности глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и концентрации лактата в биоптатах мышечной ткани у пациентов с подозрением на статин-индуцированную миопатию для повышения экспрессивности проводимого исследования.

Заключение. Диссертационная работа Виноградовой Елены Викторовны на тему: «Молекулярные механизмы статиновой миопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком современном методическом уровне по актуальной проблеме биохимии и кардиологии. В диссертации на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи по изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе статиновой миопатии, а также критериев, позволяющих своевременно ее диагностировать, что имеет существенное значение для биохимии и кардиологии в целом.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов диссертационная работа Е.В. Виноградовой соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г. №842 в части требований, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Отзыв на диссертацию Е.В. Виноградовой 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 № 8__ от 12.11.2020 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 заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО "ПИМУ"

Минздрава России




Андреева Н.Н.

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород), назначенной ведущей организацией по кандидатской диссертации Виноградовой Елены Викторовны на тему: «Молекулярные механизмы статиновой миопатии», представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, 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, т.(861)262-50-18, адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>,

Полное и сокращенное 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, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Карякин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, доцент
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего	Благонравова Анна Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент

утвердившего отзыв ведущей организации	
<p>Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации</p>	<p>Конторщикова Клавдия Николаевна, доктор биологических наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, телефон: (831) 439-09-43, kontclin@mail.ru</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сравнительная характеристика состояния перекисного окисления липидов и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / Халецкая А.И., Кузнецов А.Н., Конторщикова К.Н., Леонова Д.А. // Медицинский альманах. 2018. № 5 (56). С. 225-230. 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. 3. Оценка влияния фармакологической композиции "мёд-маточное молочко-убихинон-10" на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз спортсменов / Конторщикова К.Н., Крылов В.Н., Овчинников А.Н., Тихомирова Ю.Р., Колегова Т.И., Торшакова Г.А. // Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 104-107. 4. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией / Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.Н., Баранова А.В., Седышев Д.В., Густов А.В. //

	<p>Практическая медицина. 2017. Т. 1. № 1 (102). С. 110-113.</p> <p>5. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией / Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.Н., Баранова А.В., Седышев Д.В., Густов А.В. // Практическая медицина. 2017. Т. 2. № 1 (102). С. 80-83.</p> <p>6. Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты как предиктор коронарных событий / Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. // Медицинский альманах. 2016. № 2 (42). С. 29-31.</p>
--	--

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Виноградова Елена Викторовна 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 ее сотрудниками.

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО "ИИМУ" Минздрава России

д.м.н., доцент



А.С. Благонравова

12.10.2020