

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бондарь Татьяны Петровны на диссертационную работу Виноградовой Елены Викторовны «Молекулярные механизмы статиновой миопатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 03.01.04 – биохимия

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время из всего разнообразия гиполипидемических лекарственных средств именно ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (статины) назначаются клиницистами чаще всего. Это связано с высокой эффективностью данной группы препаратов и доказанным значительным снижением сердечно-сосудистого риска из-за предотвращения развития атеросклероза и регресса атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Статины рекомендованы РКО для назначения всем больным ишемической болезнью сердца. Тем не менее, по имеющимся данным, из всех пациентов, которым показан приём статинов, только у половины достигаются целевые значения липидов.

Статины считаются достаточно безопасными препаратами, и, как правило, хорошо переносятся пациентами, однако необходимо учитывать, что при их назначении имеется риск токсического действия на мышцы. Данный побочный эффект - статиновая миопатия, характеризуется мышечной слабостью и болью, в редких случаях развивается рабдомиолиз. Немаловажным является тот факт, что морфологические изменения в мышцах при применении статинов могут выявляться даже при отсутствии выраженных симптомов. Кроме того, деструктивные процессы в мышечной ткани, обусловленные приемом статинов, не всегда сопровождаются повышением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Анализ базы данных National Health и Nutrition Examination Survey свидетельствует о том, что частота возникновения миалгии у пациентов, принимающих статиновую терапию, на 50% выше, чем у остального населения. Следует подчеркнуть, что все статины, представленные на сегодняшний день на фармацевтическом рынке в той или иной степени обладают миотоксическим действием и способны вызывать миопатию и рабдомиолиз. Поэтому для современной медицины особенно важным является понимание причины возникновения данного побочного эффекта и необходимость своевременного его выявления до появления выраженных мышечных симптомов, что при длительном применении статинов является актуальной проблемой и требует дальнейших поисков ее решения.

В работе Виноградовой Е.В. данные вопросы стали основными направлениями диссертационного исследования, что делает ее актуальным многоплановым исследованием с комплексным подходом в изучении механизмов статиновой миопатии и определении критериев для ее диагностики.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Диссертантом Виноградовой Е.В. на достаточном объеме выборки в эксперименте с применением современного оборудования, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования были получены достоверные данные, позволяющие решить поставленные в работе научные задачи.

Во-первых, на основании комплексного исследования и клинического анализа в эксперименте выявлены данные об изменении кислородтранспортной функции крови, активности ферментов антиоксидантной защиты в клетках крови и миоцитах при длительном применении статинов на фоне гиперлипидемии, что позволило детализировать представление о молекулярных механизмах статиновой миопатии в эксперименте.



Во – вторых, автором установлена корреляционная зависимость между показателями углеводно-энергетического обмена, антиоксидантной защиты и сократительными белками, отражающими функциональное состояние миоцита.

И, наконец, диссертантом определены дополнительные лабораторные критерии для диагностики статиновой миопатии с учетом патогенетической роли изменений антиоксидантной защиты и выраженности гликолитических процессов, развивающихся при применении статинов в кардиологии для снижения гиперлипидемии.

Новизна и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Они объективны, закономерны, соответствуют цели и задачам работы, в достаточной мере обосновывают основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации и защищены 2 авторскими патентами на изобретение: «Способ моделирования миопатии» и «Способ диагностики миопатии в эксперименте».

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

Диссертационное исследование проведено на достаточном объеме совокупной выборки (4 группы крыс, по 35 особей). Применение современных методов исследования, таких как биохимические, инструментальные, электрофоретические, патоморфологические, использование для статистической обработки данных программ STATISTICA 10.0 и Excel Microsoft, а также обобщение результатов ранее выполненных работ по изучению причин токсического действия на мышцы статинов, позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, обоснованными и достоверными.

Автором сформулированы пять научных положений, которые логичны и отражают содержание диссертации и автореферата. Представленные в работе практические рекомендации и выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и

закономерно вытекают из основного содержания диссертационного исследования. Исходя из вышеизложенного, по обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, обоснованность научных положений рецензируемой работы значима и не вызывает сомнений.

**Научная и практическая значимость результатов исследования,  
рекомендации по их использованию**

Научная новизна диссертационного исследования Виноградовой Е.В. бесспорна. Автором проанализированы биохимические изменения в мышечной ткани и эритроцитах, а также изменение структуры сократительных белков титина и небулина, обусловленные применением статинов у лабораторных животных. Полученные данные следует рассматривать как новые и оригинальные. Диссертант приводит веские доказательства наличия взаимосвязи между изменением обменных процессов и ультраструктуры миоцитов на фоне длительного применения симвастатина.

Систематизированные результаты исследования легли в основу разработанных автором способа моделирования миопатии и способа диагностики миопатии в эксперименте. Также диссертантом, на основе проведенного корреляционного анализа, выявлены принципиально новые лабораторные критерии для диагностики статиновой миопатии.

Диссертационная работа Виноградовой Е.В. интересна с практической точки зрения и содержит данные, которые, несомненно, найдут свое применение в практической медицине. Практические рекомендации, представленные в диссертации, позволят повысить эффективность диагностики статиновой миопатии. Так, согласно результатам исследования, маркером поражения мышц, обусловленного приемом статинов, может стать снижение уровня белков саркомерного цитоскелета титина и небулина в мышцах. Кроме того, автором предложены в качестве дополнительных лабораторных критериев статиновой миопатии определение активности ГР, СОД и концентрации лактата в биоптатах мышечной ткани. Все это дает



возможность раннего выявления статин-индуцированной миопатии, и тем самым значительно улучшит прогноз и качество жизни многих пациентов.

Научные положения диссертационной работы используются при подготовке лекций и практических занятий, проводимых на кафедре общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Кроме того, основные результаты диссертационного исследования могут быть использованы при разработке практических рекомендаций по фундаментальным и клиническим дисциплинам (кардиологии, терапии, клинической биохимии, клинической фармакологии).

### **Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации**

Структура и оформление диссертации классическое. Работа содержит 138 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки, списка литературы, сокращений и условных обозначений, иллюстративного материала и приложений. Указатель литературы содержит 210 литературных источников, из них 105 на русском языке и 105 работ на иностранных языках. В диссертации 26 рисунков и 15 таблиц, которые наглядно отображают результаты исследования. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, разработанным для диссертационных работ.

Во введении кратко изложена суть диссертационной работы, доказана актуальность и научная новизна исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, обоснована теоретическая и практическая значимость исследования.

В первой главе приводится анализ литературных источников, дающий полное представление о современном состоянии проблемы, поднимаемой в

диссертации. Подробно освещены исследования, проводимые в данном направлении, как в нашей стране, так и за рубежом, сделан акцент на нерешенные вопросы, обозначены проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор подробно описывает группы исследуемых животных и их рацион, материалы и методы, которые применялись в диссертационном исследовании. Все описанные в работе методы исследования адекватны, информативны и обеспечивают решение поставленных перед диссертационным исследованием задач.

В главах с третьей по шестую подробно изложены результаты собственных исследований, которые дополнены таблицами и рисунками, что обеспечивает более полное восприятие представленного материала и убеждает в достоверности проведенного исследования.

В заключении представлено обсуждение результатов исследования, в основе которого лежит сопоставление собственных результатов с данными литературы, что позволило сформулировать научно аргументированные положения для выводов и практических рекомендаций.

Выводы четко сформулированы, обладают научной новизной, доказательно обоснованы. В практических рекомендациях приводятся предложения по оптимизации диагностики миопатии у пациентов, принимающих статиновую терапию, а также описаны перспективы дальнейших исследований в этой области. Диссертация написана хорошим профессиональным языком и оформлена должным образом. Проведенное диссертационное исследование свидетельствуют о существенном личном вкладе автора диссертации в науку.

#### **Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Материалы диссертации прошли апробацию на конференциях разного уровня: на Международном симпозиуме «Биологическая подвижность» (Пушино, 2016); на XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении -



дни молекулярной медицины на Дону» (Ростов-на-Дону, 2016); на 3 Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2016); на XVI Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении - дни молекулярной медицины на Дону» (Ростов-на-Дону, 2017); на XVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении - дни молекулярной медицины на Дону» (Ростов-на-Дону, 2019).

Кроме того, результаты диссертационного исследования в полной мере отражены в 20 публикациях, 5 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в том числе получено 2 патента на изобретение: «Способ моделирования миопатии» и «Способ диагностики миопатии в эксперименте».

Аннотация диссертации Виноградовой Е.В. «Молекулярные механизмы статиновой миопатии» написан в соответствии с установленными требованиями, полностью отражает содержание, основные положения и выводы диссертации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по форме, способу изложения или содержанию диссертационная работа не вызывает, но вместе с тем имеются некоторые несущественные недостатки, связанные с аббревиатурными сокращениями и единичные стилистические ошибки, что не носит принципиального характера. Также обращает на себя внимание, что из 210 источников отечественной и иностранной литературы, изученных автором и внесенных в библиографический список, всего 25% - это новые, опубликованные в течении 5 последних лет.

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

1. Существует мнение, что статины обладают антиоксидантным эффектом, а выявленные Вами изменения основных антиоксидантных

ферментов, на фоне длительного применения симвастатина, указывают скорее на их прооксидантные свойства. Как Вы можете это объяснить?

2. Животным тех групп, которые не получали лекарственный препарат симвастатин ежедневно через пищевой зонд вводили дистиллированную воду. Объясните с какой целью это делалось?

3. В научной медицинской литературе, в том числе и использованной Вами при написании главы «Обзор литературы» приводятся данные, о том, что фактором риска развития статиновой миопатии является «женский пол». Почему Ваше исследование проведено только на беспородных крысах-самцах? Как Вы считаете, имеются ли гендерные различия в метаболическом ответе на введение статинов?

4. Стандартным клиническим протоколом лабораторной диагностики миопатии предусмотрено исследование активности креатинфосфокиназы и концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов. По Вашему мнению, имеется ли взаимосвязь между этими показателями и показателями уровня белков саркомерного цитоскелета титина и небулина в мышцах, активности ферментов глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и концентрации лактата?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Виноградовой Елены Викторовны «Молекулярные механизмы статиновой миопатии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является завершенной экспериментальной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны новые теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, заключающееся в предложении использовать комплексный подход к пониманию механизмов статиновой миопатии, включающий в себя анализ изменений структуры сократительных белков титина и небулина,



биохимических изменений в скелетной мускулатуре и эритроцитах, а также в предложении использовать дополнительные лабораторные критерии для диагностики статин-индуцированной миопатии.

Все вышеперечисленное имеет существенное значение для развития современной фундаментальной и клинической медицины, в частности клинической биохимии и кардиологии. По актуальности темы, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Виноградовой Е.В. 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, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующая кафедрой клинической биохимии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Татьяна Петровна



355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310, телефон:  
(8652) 35-23-31, [tatiana\\_bond\\_st@mail.ru](mailto:tatiana_bond_st@mail.ru)

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Виноградовой Елены Викторовны «Молекулярные механизмы статиновой миопатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия, 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, (861)26273)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена ученая степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей 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	Бондарь Татьяна Петровна	1960, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»	доктор медицинских наук, 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика	профессор	



			Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), г. Ставрополь, заведующая кафедрой клинической биохимии			
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science, Scopus, а также специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isolated central hypertension and features of the pregnancy course isolated central hypertension and features of the pregnancy course /Evseyeva M., Oksana S., Shchetinin E., Frantseva V., Bondar T./Hypertension. 2018. T. 72. № S1. C. 313.</li> <li>2. Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов при беременности и родах // Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Мельченко Е.А. / Общая реаниматология. 2016. Т. 12. № 5. С. 16-22. Импакт-фактор - 0,356</li> </ol>			
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			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Взаимосвязь метаболических и тромбоцитарных показателей у пациенток, имеющих полиморфизм А2 гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa /Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. /Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. № 1. С. 43-48. Импакт-фактор - 0,308</li> <li>2. Оценка биохимических показателей потомства самок крыс, в различные возрастные периоды, получавших высокобелковый, обогащенный кальцием и витамином D,</li> </ol>			

<p>учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании библиографической базы данных научных публикаций российских ученых – Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ)</p>	<p>молочный продукт / Бондарь Т.П., Светлицкий К.С., Светлицкая Ю.С., Асеева О.А. // Наука. Инновации. Технологии. 2016. № 1. С. 157-166. Импакт-фактор - 0,182</p> <p>3. Показатели внутреннего и внешнего путей гемокоагуляции при остром нарушении мозгового кровообращения ишемического или геморрагического типа в условиях тромбоцитопении /Бондарь Т.П., Сьянова Ю.А., Байрамкулов А.И., Сьянов А.Ю./ Современная наука и инновации. 2016. № 2 (14). С. 157-162. Импакт-фактор - 0,138</p> <p>4. Патогистологические особенности паренхиматозных органов у лабораторных животных при синдроме гиперкоагуляции / Бондарь Т.П., Боташева В.С., Муратова А.Ю., Суховеев А.И., Власов А.А., Светлицкий К.С. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10. № 3. С. 295-298. Импакт-фактор - 0,284</p> <p>5. Влияние нарушений углеводного обмена качественные и количественные эритроцитарные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа осложненным ангиопатиями / Бондарь Т.П., Петровский С.А., Арутюнова Н.В., Анисимова Н.А. // Современная наука и инновации. 2015. № 1 (9). С. 118-123. Импакт-фактор - 0,138</p>
<p>в) Общее число ссылок на публикации рецензента в РИНЦ</p>	<p>Общее число цитирований в РИНЦ - 351 Индекс Хирша - 8</p>
<p>г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	
<p>д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности (указать выходные данные, тираж)</p>	
<p>е) Препринты, размещенные в международных исследовательских</p>	



сетях (указать электронный адрес размещения материалов)	
---	--

Заведующая кафедрой клинической биохимии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Татьяна Петровна

Подпись Т.П. Бондарь заверяю:  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России  
кандидат медицинских наук, профессор



Первушин Юрий Владиславович

17.11.2020