

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 17.05.2022 г. №9

О присуждении Мелконьянц Татьяне Георгиевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Особенности окислительных нарушений и способы их коррекции у больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 11.03.2022 г., протокол №5, 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.

Мелконьянц Татьяна Георгиевна, 1973 года рождения. В 1998 году окончила Кубанскую государственную медицинскую академию. Работает ассистентом кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский

государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фундаментальной и клинической биохимии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Быков Илья Михайлович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, заведующий кафедрой.

Научный консультант – доктор медицинских наук, доцент Крутова Виктория Александровна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Гильманов Александр Жанович (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой;

2. Микашинович Зоя Ивановна (гражданка России), доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, в своем положительном заключении, подписанном Мустафиным Ильшатом Ганиевичем, доктором медицинских

наук, профессором, заведующим кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, 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 9 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 6 работы. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 5, 25, 74; материалы конференций – 3, 8, 77; патент – 1, 5, 78. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом / Т.Г. Мелконьянц, И.М. Быков, К.А. Попов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 535-538.

2. Correction of pathobiochemical disorders in women with pelvic inflammatory diseases and metabolic syndrome / I. Bykov, T. Melkonyants, S. Gubaz [et al.] // Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings, Bologna, Italy. – 2021. – P. 191–196.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Никулиной Дины Максимовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Бондарь Татьяны Петровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической биохимии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский 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.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработаны** новые идеи, обогащающие научную концепцию развития окислительного стресса при сочетанном течении воспалительных заболеваний гинекологического профиля с метаболическим синдромом и гипотиреозом; **предложены** оригинальные суждения об особенностях нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза; **доказана** ведущая роль тиолового звена в развитии окислительных нарушений у больных с метаболическим синдромом и хронической воспалительной болезнью матки; **введены** новые представления о молекулярных механизмах формирования окислительного стресса в условии сочетанного течения гинекологических заболеваний на фоне эндокринной патологии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие имеющиеся представления о патобиохимических процессах при сочетанном течении гинекологических и эндокринных заболеваний, определяющие ведущие звенья патогенеза, на которые может быть направлена специфическая терапия; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых лабораторных и клинических методов исследования; **изложены** доказательства, свидетельствующие об усилении свободнорадикальных процессов на фоне компенсированного гипотиреоза; **раскрыты** особенности формирования эндогенной интоксикации на фоне коморбидных форм гинекологической

патологии; **изучены** возможности коррекции окислительных нарушений при использовании стандартной и дополнительной антиоксидантной терапии хронической воспалительной болезни матки; **проведена модернизация** существующих подходов к лабораторной оценке окислительного стресса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** способ коррекции окислительного стресса у больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением метаболического синдрома или гипотиреоза; **определены** перспективы поиска зависимости риска обострения основного гинекологического заболевания от выраженности свободнорадикальных нарушений и их антиоксидантной коррекции; **создана** система практических рекомендаций по оценке и коррекции окислительного стресса в условии сочетанного течения эндокринных и гинекологических заболеваний; **представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию путей метаболической коррекции окислительного стресса.

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; **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. Можно ли рассматривать сдвиги оксидантно-антиоксидантного статуса у пациентов с воспалительной патологией и эндокринными нарушениями как адаптационные изменения, имеющие определенное биологическое значение (например, отражающие напряжение защитных систем организма и направленные на элиминацию поврежденных элементов клеток и тканей)?

2. Что понимается под субстратами эндогенной интоксикации, которые обнаруживаются методами собственной и зондовой флуоресценции плазмы крови, а также регистрации ее спектров поглощения в УФ-области? Насколько доказательны представления, в частности, об "эритроцитарной фракции токсинов" (вывод 3)?

3. Насколько реально выполнение практической рекомендации №2 в реальной клинике? Какой минимальный спектр специальных исследований можно предложить для клиничко-диагностической лаборатории лечебно-профилактического учреждения?

4. Какова доля больных с метаболическим сдвигом, у которых были выявлены нарушения функции щитовидной железы?

5. Почему Вы считаете, что по железовосстанавливающей способности сыворотки можно судить об общей антиоксидантной активности?

6. Вы постулируете, что механизмы повышения перекисного окисления липидов при компенсированном тиреозе не ясны. На основании Ваших же данных можно сделать вывод о формировании тканевой гипоксии и накоплении прооксидантов, которые будут поддерживать высокий уровень перекисного окисления липидов. Как Вы можете это объяснить?

Соискатель Мелконьянц Т.Г. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим:

1. На наш взгляд, в данной ситуации скорее нет, так как мы рассматривали хроническое течение воспалительных заболеваний органов малого таза, причиной которого являлись персистирующие инфекции, вызванные

микроорганизмами, которые трудно уничтожить. В данной ситуации сдвиги оксидантно-антиоксидантного статуса скорее являются дополнительным фоном, благоприятствующим обострению основного заболевания.

2. Молекулы средней массы – физиологически активные компоненты с токсическими свойствами, занимающие по молекулярной массе промежуточное положение между пулом белков и аминокислотами. К ним относят, прежде всего, пептиды. Также выделяют вещества с низкой молекулярной массой небелковой природы. В небольшой концентрации молекулы средней массы присутствуют в крови здоровых людей, однако при эндогенной интоксикации их содержание значительно возрастает. Используемое нами понятие "эритроцитарной фракции токсинов" является не совсем точным, здесь мы имеем ввиду те соединения, которые в крови и в процессе разделения ее на плазму и эритроцитарную взвесь сорбируются мембранами эритроцитов. Считается, что на начальных этапах развития эндогенной интоксикации в основном увеличивается эритроцитарное содержание молекул средней и низкой молекулярной массы. Путем оценки собственной или зондовой флуоресценции не обнаруживаются субстраты эндогенной интоксикации, но мы можем косвенно судить о конформационных перестройках белков, связанных с взаимодействием белков в местах связывания с молекулами средней и низкой молекулярной массы.

3. В данную рекомендацию внесен расширенный список показателей, однако наиболее перспективными для внедрения в реальную практику является определение общей антиоксидантной активности, так как данный показатель является в некоторой степени интегральным, а также для его определения созданы коммерческие наборы реагентов для биохимических анализаторов, широко используемых в лабораториях, например, фирмы Randox.

4. В последние годы появился ряд серьезных исследований, результаты которых отражают связь снижения функции щитовидной железы с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уровни тиреотропного гормона в пределах референсных значений прямо коррелируют с риском компонентов

метаболического синдрома. Тем не менее, в нашей работе дополнительное развитие метаболического синдрома совместно с гипотиреозом было исключено на этапе планирование дизайна исследования. Это в некоторой степени подтверждается компенсированным течением гипотиреоза у больных 4-й группы.

5. Комплексная оценка состояния системы антиоксидантной защиты и интенсивности окислительных процессов является очень трудоемкой и затратной ввиду необходимости определения множества показателей. Поэтому привлекательным выглядит исследование интегральных показателей, таких как общая антиоксидантная активность. Сущность большинства методов определения данного параметра сводится к прямой оценке восстановительных свойств потенциального антиоксиданта или к оценке степени ингибирования окислительных процессов в модельной тест-системе. При этом разные методики можно разделить по принципу детектирования сигнала: фотометрические, флуориметрические, электрохимические и другие. Из химических способов тестирования антиоксидантной способности распространены и общепризнаны методики, основанные на оценке восстанавливающей способности, в частности восстановления Fe^{3+} или Cu^{2+} с последующей идентификацией восстановленной формы. Высокая актуальность данной проблемы подтверждается наличием на рынке коммерческих наборов для оценки общей АОА, адаптированных для биохимии анализаторов и микропланшетных ридеров.

6. Мы полагаем, что проведение гормон-заместительной терапии все-таки нарушает физиологические ритмы секреции тиреоидных гормонов, что может отражаться амплитудными изменениями энергообмена, в том числе усилением генерации активных форм кислорода и других свободных радикалов, так как известно влияние тироксина на митохондриальное дыхание.

На заседании 17.05.2022 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития биохимии – повышение эффективности терапии больных с

коморбидным течением гинекологических и эндокринных заболеваний – присудить Мелконьянц Т.Г. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 5 докторов 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.

Зам. председателя
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

14.05.2022



Каде
Азамат Халидович

Лапина
Наталья Викторовна