

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора,
заведующей кафедрой общей и клинической биохимии № 1
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования "Ростовский государственный
медицинский университет" Микашинович Зои Ивановны на
диссертационную работу Бербериди Христины Панаетовны
"Особенности метаболических нарушений на фоне хронической
алкогольной интоксикации и возможности коррекции
(экспериментальное исследование)", представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.4. Биохимия**

Актуальность темы исследования

Масштабность проблемы сахарного диабета, высокие темпы роста распространенности этого заболевания во всем мире, риск развития тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации и преждевременной смертности населения, в настоящее время занимает одно из первых мест по своей значимости. Сложностями изучения механизмов патогенеза сахарного диабета являются, с одной стороны, нарушения всех видов обменов, а с другой – вовлеченность в развитие патологических изменений практически всех органов и тканей.

Печень интегрирует все виды обмена веществ. К основной функции печени в углеводном обмене относится поддержание гомеостаза глюкозы в крови, в регуляции которого важную роль играет инсулин. На внешней мембране гепатоцитов находится большое количество инсулиновых рецепторов. Нарушение секреции инсулина приводит к развитию хронической гипергликемии и инициации нескольких биохимических процессов, к которым относят: окислительный стресс, избыточное образование конечных продуктов гликирования и нарушение обмена липопротеинов. Более того, окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β -клеток и тем самым ускоряет прогрессирование заболевания.

Сахарный диабет у лиц, злоупотребляющих алкоголем, характеризуется инсулинорезистентностью, сопровождается множественными поражениями желудочно-кишечного тракта, снижением экзокринной функции поджелудочной железы. В самом начале развития хронического алкоголизма отмечаются усиление секреции инсулина, гипогликемия, а при систематической интоксикации алкоголем – угнетение внутрисекретной функции поджелудочной железы. Влияние алкоголя также является одной из причин развития гиперлипидемий.

Необходимо отметить, что хронические дистрофические процессы у больных сахарным диабетом при употреблении алкоголя также развиваются быстрее из-за изменений вследствие нарушенного метаболизма и сосудистых поражений. Злоупотребление алкоголем усугубляет диспротеинемию, приводит к повышению индекса гликозилирования, ухудшает конъюнктивальную микроциркуляцию и ускоряет развитие диабетической нефропатии.

Компенсация метаболических нарушений у больных сахарным диабетом, злоупотребляющих алкоголем, представляет значительные трудности ввиду множественных сопутствующих соматических заболеваний.

В связи с этим, представленное Бербериди Х.П. исследование, посвященное изучению особенностей метаболических нарушений, происходящих у лиц с сахарным диабетом на фоне хронической алкогольной интоксикации и определение возможности их коррекции, представляется актуальным.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках работы впервые определены особенности повреждения печени и обмена веществ в экспериментальных условиях при моделировании аллоксан-индуцированного диабета на фоне предварительно сформированной хронической алкогольной интоксикации у крыс. Впервые проведено сравнительное исследование гепатопротекторной активности

метионина и S-аденозилметионина в эксперименте при моделировании хронической алкогольной интоксикации у крыс. Впервые изучено влияние тиозэфирных (метионин и S-аденозилметионин) и тиолсодержащих (липоевая кислота) соединений на состояние окислительного гомеостаза и повреждение печени при моделировании хронической алкогольной интоксикации у крыс. Доказана эквивалентная эффективность введения липоевой кислоты только в парентеральной форме или по смешанной схеме, включающей на первом этапе внутрибрюшинное введение препарата с переходом на дальнейшую поддерживающую терапию с пероральным введением липоевой кислоты.

Использование таких подходов к методической части диссертационной работы позволяет характеризовать Христину Панаетовну, как грамотного зрелого научного работника, способного к выполнению поставленных задач и проведению самостоятельного научного поиска в избранном направлении.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные Христиной Панаетовной результаты диссертационного исследования позволили определить характера взаимного влияния хронической алкогольной интоксикации и сахарного диабета при их сочетанном моделировании в экспериментальных условиях. Продemonстрирована различная гепатопротекторная эффективность применения различных серосодержащих соединений, таких как метионин, аденозилметионин и липоевая кислота. Определены несомненные преимущества активной формы метионина, связанные с его влиянием на метаболические и детоксицирующие системы печени. Установлено, что использование свободного метионина может быть оправдано только в профилактических целях в стадии ремиссии заболевания, что связано с утяжелением повреждений печени при его введении. Кроме того, было установлено, что липоевая кислота оказывает выраженную поддержку антиоксидантной системы крови, но это оказывается недостаточным для

защиты гепатоцитов от повреждений в условиях хронической алкоголизации крыс.

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

Биохимические исследования были выполнены с использованием современного лабораторного оборудования и общепризнанных методик, внедренных в научно-исследовательскую работу кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все проведенные работы соответствовали поставленным задачам исследования и в результате позволили достичь запланированной цели диссертационной работы. Исследования выполнены на достаточном объеме экспериментального материала (всего 155 особей белых нелинейных половозрелых крыс-самцов), что позволило сформировать 9 групп по 15-20 лабораторных животных и провести статистический анализ с использованием непараметрических методов.

Основные выводы и положения научно-квалификационной работы (диссертации) логичны и достаточно обоснованы, представлены на 7 международных конференциях.

Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы

Диссертация построена по традиционной схеме. Структура диссертационной работы включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, 2 главы собственных результатов, 1 главу, посвященную обсуждению полученных результатов, общее заключение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы. Общий объем работы составляет 133 страницы. Иллюстрационный материал включает 8 рисунков и 13 таблиц. Список литературы включает 131 источник, из которых 34 отечественных и 97 зарубежных авторов.

Во введении автором раскрывается актуальность выбранной темы исследования, формулируются пять задач и цель исследования, которая заключается в определении особенности нарушений обмена веществ в условиях сочетанного моделирования сахарного диабета на фоне хронической алкогольной интоксикации, проведении сравнительной оценки эффективности серосодержащих соединений для коррекции повреждений печени и нарушений окислительного гомеостаза особенности биохимических сдвигов при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, а так же в обосновании подходов к их коррекции.

Глава 1. "Обзор литературы" написан с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертантом проанализированы уже имеющиеся литературные данные об основах патобиохимии сахарного диабета, о патобиохимических изменениях при острой и хронической алкогольной интоксикации и особенности метаболических изменений при сочетанном течении сахарного диабета и алкогольной интоксикации.

Глава 2. Автором доступно изложены материалы и методы исследований. Разработанная программа с использованием современных апробированных биохимических методов измерений, проведением калибровочных измерений, правильно выбранным методом статистической обработки результатов исследования и воспроизводимостью полученных результатов, позволили получить материал, для соответствующих теоретических выводов и рекомендаций.

Главы 3-5. В главах детально изложены результаты собственных исследований. Главы хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов и убеждает в достоверности проведенного исследования.

Имеется заключение, посвященное обсуждению полученных результатов исследований, и содержащее основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические

рекомендации.

Выводы диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично и четко. Практические рекомендации, согласуются с полученными достоверными результатами диссертационной работы.

Диссертация написана ясным и доступным языком в хорошем литературном стиле, научно вполне корректно. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.

Внедрение результатов исследования

Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные практические результаты диссертации внедрены в диагностическую лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, 6 из которых – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе в журналах, индексируемых в международных базах данных: Web of Science – 1 статья, Scopus – 2 статьи.

Замечания

Принципиальных замечаний 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 никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Тем не менее, по итогам ознакомления с диссертацией, возникло несколько вопросов, требующих разъяснения:

1. Не ясно, какие единицы измерения имеются в виду: обычно активность лактатдегидрогеназы выражают в "мкм/белка/мин", а в Вашей работе "ед/л". Объясните, почему так.

2. Показатели эндотоксикоза обычно определяются в сыворотке крови. Объясните, с какой целью проводилось определение этого показателя в эритроцитах?

3. Как Вы объясняете разные эффекты от введения аденозилметионина, метионина и липоевой кислоты при исследовании способности митохондрий генерировать мембранный потенциал при индуцировании сукцинатом-Na?

4. Введение липоевой кислоты в основном оказывало действие на поддержание антиоксидантной защиты при парентеральном введении, как это можно объяснить? Почему отдельно выделяется "внутрибрюшинное введение", ведь это составляющая парентерального введения?

Заключение

Диссертационная работа Бербериди Христины Панаетовны "Особенности метаболических нарушений на фоне хронической алкогольной интоксикации и возможности их коррекции (экспериментальное исследование)", предоставленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является завершенной экспериментальной работой, результаты которой позволили установить, что у крыс с сочетанной формой течения сахарного диабета на фоне алкоголизации основные проявления эндогенной интоксикации

связаны с развитием алкогольной интоксикации, а нарушения липидного профиля и окислительного метаболизма обусловлены в основном развитием аллоксан-индуцированного диабета. Показано, что для коррекции повреждений печени наиболее оправдано использование аденозилметионина, тогда как липоевая кислота, несмотря на выраженные антиоксидантные эффекты, практически не снижает проявления цитолитического синдрома.

Диссертационная работа Бербериди Христины Панаеовны 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:

заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ростовский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор

Зоя Ивановна Микашинович

Подпись З.И. Микашинович заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Наталья Германовна Сапронова

«07» 10 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
телефон: 8(863)285-32-13, 8(863)250-42-00; e-mail:okt@rostgmu.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Бербериди Христины Панаетовны " Особенности метаболических нарушений на фоне хронической алкогольной интоксикации и возможности коррекции (экспериментальное исследование)" на соискание ученой 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) 262-50-18)

№	Фамилия Имя Отчество	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	Микашинович Зоя Ивановна	1943, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ	доктор биологических наук, (03.01.04 - биохимия и 14.03.03 - патологическая физиология), ДТ№ 001692	профессор	—

			Минздрава России), г. Ростов-на-Дону, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии №1			
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	1. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 663-668. 2. Влияние статинов (зокора) на кислородзависимые процессы в мышечной ткани и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией / З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Е.С. Белоусова // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 110-116.					
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 библиографической базы данных научных публикаций российских ученых - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ)	1. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика / Н.Р. Телесманич, З.И. Микашинович, М.А. Коновальчик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7 (203). – С. 177-184. 2. Анализ метаболических изменений в митохондриях печени и эритроцитах при эссенциальной гиперхолестеринемии у крыс / З.И. Микашинович, И.А., Семенец, А.В. Ромашенко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 12. – С. 36-41. 3. Информативность изменений уровня IGE к инсулину при нарушениях углеводного обмена / Н.Р. Телесманич, М.А. Коновальчик, З.И. Микашинович // Ученые записи Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 177-189. 4. Влияние хронической алкоголизации на функционально-метаболические взаимоотношения печени и мышц, модель их коррекции /З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, Е.В. Успенская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 42-50. 5. Сравнительный анализ метаболических изменений в эритроцитах при длительном введении симвастатина и розувастатина в эксперименте / З.И. Микашинович, Е.С. Белоусова // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 51-55. 6. Новые возможности лабораторной диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии / З.И. Микашинович, А.В. Летуновский, А.В. Ромашенко // Вестник Биомедицина и социология. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 45-48.					

в) Общее число ссылок на публикации научного руководителя в РИНЦ	674
г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	нет
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности (указать выходные данные, тираж)	нет
е) Препринты, размещенные в международных исследовательских сетях (указать электронный адрес размещения материалов) нет	нет

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой общей и
клинической биохимии №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор

Подпись З.И. Микашинович заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

«28» 09 2022 г.

Зоя Ивановна Микашинович

Зоя Ивановна Микашинович



Наталья Германовна Сапронова