

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 06.12.2022 г. №21

О присуждении Бербериди Христине Панаетовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Особенности метаболических нарушений на фоне хронической алкогольной интоксикации и возможности их коррекции (экспериментальное исследование)" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 30.09.2022 г., протокол №18, 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.

Бербериди Христина Панаетовна, 1986 года рождения. В 2009 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". С 2017 г. по 2021 г. обучалась в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре

фундаментальной и клинической биохимии. 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.

Официальные оппоненты:

1. 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;

2. Сеницкий Антон Иванович (гражданин России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения

Российской Федерации, г. Ставрополь, в своем положительном заключении, подписанном Бондарь Татьяной Петровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой клинической биохимии, 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 10 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 5 работы. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 5, 26, 70; материалы и тезисы центральных или всероссийских научных конференций – 5, 9, 78. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Characterization of the metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes and chronic alcoholic intoxication / I.M. Vykov, K.A. Popov, N.P. Berberidi [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 511-515.

2. Особенности изменений биохимических показателей у крыс с алкогольной интоксикацией на фоне коррекции с использованием липоевой кислоты / Х.П. Бербериди, К.А. Попов, И.М. Быков [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 13-18.

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 Мустафина Ильшата Ганиевича, 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. 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: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию особенностей нарушения обмена веществ при экспериментальном сахарном диабете на фоне хронической алкогольной интоксикации; **предложены** оригинальные суждения об участии метионина в метаболизме при хроническом повреждении печени; **доказана** перспективность новых подходов к метаболической коррекции токсического повреждения печени; **введены** новые представления о влиянии тиоловых и тиоэфирных соединений на течение алкогольной интоксикации в эксперименте.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие имеющиеся представления о механизмах действия гепатопротекторных средств; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых экспериментальных и лабораторных методов исследования; **изложены** доказательства, свидетельствующие о ведущей роли сахарного диабета в развитии окислительного стресса при алкогольной интоксикации; **раскрыты** особенности формирования эндогенной интоксикации на фоне аллоксанового диабета и алкоголизации крыс в эксперименте; **изучены** связи между общей антиоксидантной активностью крови и степенью выраженности цитолиза гепатоцитов при метаболической терапии; **проведена модернизация** схем введения липоевой кислоты для коррекции биохимических нарушений при

хронической алкогольной интоксикации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** способ экспериментального моделирования сахарного диабета на фоне хронической алкогольной интоксикации; **определены** перспективы поиска новых гепатопротекторов и схем их использования; **создана** система практических рекомендаций для повышения информативности оценки метаболических нарушений и прогнозирования течения сахарного диабета на фоне хронической алкогольной интоксикации; **представлены** рекомендации для коррекции нарушений антиоксидантного статуса крови и ограничения цитолиза гепатоцитов при хронической алкогольной интоксикации.

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. 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?

5. По какой причине в названии работы не отражен один из ключевых аспектов исследования: сахарный диабет?

6. Связь между окислительным стрессом и воспалением обозначается автором как симбиотическая. Насколько применим этот термин в данном случае?

7. Какова летальность в группах животных, получавших аллоксан?

8. Чем обоснован выбор препаратов, сроков, доз и путей введения лекарственных средств животным опытных групп?

9. В эксперимент не включены группы животных с экспериментальной коррекцией метаболических нарушений изучаемыми лекарственными средствами при аллоксановом диабете. Формулировка цели не содержит однозначного указания на необходимость такого подхода, но и не исключает его. Считает ли автор это направление работы перспективным? Целесообразным в рамках уже проведенного исследования?

Соискатель Бербериди Х.П. убедительно ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась со всеми замечаниями и привела собственную аргументацию по следующим:

1. Действительно активность фермента принято выражать в количестве субстрата или продукта превращенного за единицу времени. Тем не менее определение активности лактатдегидрогеназы было выполнено с

использованием коммерческих наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания), единицы измерения при этом производителем обозначены как Ед/л, где $1\text{Ед/л} \times 0,0167 = \text{мкКат/л}$.

2. Для определения уровня эндотоксикоза определяли содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой, которое согласно классической методике определяют и в плазме крови и в отмытой эритроцитарной взвеси. Это обычно позволяет более точно определить и выраженность процесса, и его стадию, так как считается, что на ранних этапах интоксикации происходит преимущественно сорбция токсинов на мембранах форменных элементов крови.

3. Способность митохондрий генерировать мембранный потенциал можно рассматривать как интегральную характеристику органелл и энергообмена в целом. Она определяется структурной целостностью органелл, доступностью субстрата, наличием ингибиторов дыхательной цепи. От этого показателя зависит не только энергообеспечение клетки, но и контроль качества митохондрий, запуск проапоптотического пути и другие патобиохимические механизмы. Изменения мембранного потенциала митохондрий, выделенных из гепатоцитов крыс, суммарно отражали не только состояние энергообмена, но и во многом жизнеспособность митохондрий и клеток. Поэтому полученные данные хорошо согласовывались с результатами оценки цитолиза гепатоцитов.

4. Мы имели в виду, что введение липоевой кислоты практически не имело эффектов, связанных с нормализацией энергообмена или выраженностью цитолитического синдрома, хотя оказывало наиболее значительное влияние на уровень антиоксидантной активности и другие показатели окислительного стресса в крови. Внутривенное введение конечно является одним из вариантов парентерального введения, но нам необходимо было в работе конкретизировать способ введения данного препарата, а организовать внутривенное капельное введение на крысиной модели практически не представляется возможным.

5. На наш взгляд ключевым аспектом работы является анализ патобиохимических изменений при хронической алкогольной интоксикации в

разных условиях. Этими условиями уже является течение интоксикации на фоне сахарного диабета или фармакологической коррекции, поэтому в формулировку названия решили не выносить дополнительные характеристики, которые были детализированы в цели и задачах.

6. Мы согласны, что это возможно не самая удачная характеристика. Тем не менее часто взаимосвязь воспаления и окислительного стресса для акцентирования внимания, сравнивают с широко известными явлениями, такими как симбиоз, кроме того нам встречалось определение "патогенетическое партнерство". Мы, конечно, имели ввиду, что окислительный стресс является обязательным компонентом воспаления и в тоже время сам активизирует медиаторы воспаления.

7. Действительно одной из проблем экспериментальных моделей сахарного диабета является летальность. В нашей работе среди животных 2-й группы в ходе эксперимента до окончания эксперимента умерло 2 крысы, в 4-й группе – 3. Сравнительно низкая летальность обусловлена невысокой дозой и однократным введением аллоксана.

8. Выбор конкретных препаратов группы серосодержащих соединений был обусловлен наличием интереса к их сравнительному анализу, с учетом того, что, несмотря на разные механизмы действия, метаболизм всех этих веществ взаимосвязан в организме животных. Выбор схем введения лекарственных средств животным был обусловлен литературными данными по использованию их у животных.

9. Мы считаем это направление перспективным, тем не менее, мы не взялись самостоятельно выполнять такой эксперимент, что связано со сложностью анализа данных. Все-таки судить об эффективности и механизмах влияния каких-либо лекарственных средств или биоактивных добавок сложнее на фоне сочетанного патологического процесса с не до конца ясным взаимодействием патогенетических звеньев.

На заседании 06.12.2022 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для

развития биохимии – биохимическое обоснование эффективности серосодержащих гепатопротекторов при хронической алкогольной интоксикации – присудить Бербериди Х.П. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 23 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



Каде
Азамат Халидович

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор



Лапина
Наталья Викторовна

06.12.22