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 14.02.2023 г. №3

О присуждении Азимову Эрустаму Адамовичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Коррекция патобиохимических нарушений при ишемически-реперфузионном поражении печени с использованием средств энерготропного действия" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 09.12.2022 г., протокол №23, 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.

Азимов Эрустам Адамович, 1994 года рождения. В 2018 году окончил федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2019 г. по 2022 г. обучался в аспирантуре (очная 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. Терехина Наталья Александровна (гражданка России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующая 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, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

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

Российской Федерации, г. Челябинск, в своем положительном заключении, подписанном Синицким Антоном Ивановичем, доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, 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, 74; материалы конференций – 5, 18, 77. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Динамика изменений показателей окислительного гомеостаза в процессе реперфузии печени крыс после васкулярной эксклюзии / К.А. Попов, Я.Е. Денисова, Э.А. Азимов [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т.11, №2. – С. 40-45.

2. Прооксидантное прекондиционирование ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте / К.А. Попов, И.М. Быков, Э.А. Азимов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 56-59.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Шестопалова Александра Вячеславовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета федерального государственное автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Эльбекьян Карине Сергеевны, доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой общей и биологической химии 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: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию о патобиохимических особенностях ишемически-реперфузионного синдрома и механизмах действия гепатопротекторных средств; **предложены** оригинальные суждения о роли анти- и прооксидантных факторов в фармакологическом прекондиционировании ишемии-реперфузии печени в эксперименте; **доказана** перспективность использования антиоксидантов для увеличения гепатопротективного действия энерготропных лекарственных препаратов; **введены** новые представления о механизмах защитного действия глутатиона и убихинона при ишемически-реперфузионном синдроме.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления об использовании энерготропных средств для профилактики ишемически-реперфузионных осложнений; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых экспериментальных и лабораторных методов исследования; **изложена** гипотеза о роли снижения лактатацидоза для коррекции ишемически-реперфузионных нарушений; **раскрыты** особенности совместного влияния L-карнитина, дихлорацетата натрия и инфузионного сукцинат-содержащего препарата на повреждение печени в эксперименте; **изучены** взаимосвязи нарушения окислительного гомеостаза на местном и системном уровнях после частичной сосудистой изоляции печени; **проведена модернизация** схем введения инфузионного сукцинат-содержащего

гепатопротектора для коррекции острых повреждений печени.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** способ повышения эффективности гепатопротекторного действия ("ремаксол"); **определены** направления поиска новых эффективных гепатопротекторов и оценки их активности; **создана** система практических рекомендаций для оценки эффективности коррекции экспериментального ишемически-реперфузионного повреждения печени; **представлены** предложения для дальнейшего совершенствования схем комбинированного использования гепатопротекторов и создания комплексного энерготропного лекарственного препарата.

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 экспериментальной 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 экспериментальных и лабораторных данных, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Чем обоснован выбор предлагаемых автором средств коррекции при планировании исследования? Введение, обзор литературы не содержат полноценного анализа актуальных данных о дихлорацетате натрия и L-карнитине как

перспективных средствах коррекции повреждения печени, а при обсуждении результатов (глава 5) эти данные представлены весьма кратко.

2. Могут ли полученные результаты (в том числе и при экспериментальной коррекции) прямо или косвенно быть использованы для получения новых сведений о механизмах повреждений при ишемии-реперфузии печени?

3. Для оценки энерготропного действия изучаемых препаратов оценивались уровни пирувата и лактата. Достаточно ли этого для выводов об усилении, собственно, энерготропных эффектов? Считает ли автор перспективным дальнейшее изучение представленных схем экспериментальной терапии на состояние общих путей катаболизма, компонентов дыхательной цепи и коррекции гипоэнергетического состояния?

4. Практическая рекомендация №1, очевидно, распространяется на экспериментальную модель? В тексте это утонение, как и уточнение режима введения было бы уместно.

5. Пожалуйста, уточните, на каких конкретно данных базируются выводы об интегральных показателях состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы как наиболее информативных критериях эффективности энерготропной коррекции (практическая рекомендация №2).

6. Насколько уместны выводы о "небольшом гепатопротекторном" действии ремаксола (положение, выносимое на защиту №2, вывод №2)? Это в некоторой степени противоречит представлениям о данном препарате как гепатопротекторе, широко используемом в клинической практике.

7. Чем Вы руководствовались при определении дозы средств для метаболической профилактики ишемически-реперфузионного поражения печени?

8. Чем обусловлен выбор антиоксидантных ферментов: каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы? Почему не определяли активность супероксиддисмутазы?

9. Почему в печени крыс после ишемически-реперфузионного поражения повышалось содержание глутатиона при коррекции ремаксолом с убихиноном?

10. Какие звенья окислительного стресса можно отметить как ведущие при

ишемически-реперфузионном синдроме?

11. Из какой доли готовился гомогенат печеночной ткани?

12. Каков механизм чрезмерного повышения активности ферментов после реперфузионного периода?

13. Чем объясняется, что введение дихлорацетата натрия или карнитина не обеспечивало усиление эффектов ремаксола?

Соискатель Азимов Э.А. убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привел собственную аргументацию по следующим:

1. Мы опирались на литературные данные и некоторые результаты, полученные в последнее время на нашей кафедре. Нашим упущением является недостаточное описание результатов использования дихлорацетата натрия, но ранее на нашей кафедре было показано, что он при самостоятельном введении способен снизить проявления ишемически-реперфузионного повреждения печени. Наиболее вероятные механизмы – снижение уровня ацидоза и облегчение использования пирувата и глюкозы в реперфузионном периоде.

2. Мы считаем, что могут. Воздействие на отдельные звенья патогенеза ишемически-реперфузионного синдрома с оценкой реакции на это воздействие является хорошим способом детального исследования патобиохимических изменений.

3. Для комплексной оценки состояния энергообмена существует большое количество подходов, основанных на определении уровня АТФ, функционального состояния митохондрий, митохондриального мембранного потенциала, активности комплексов дыхательной цепи и др. Мы ограничились оценкой соотношения лактат/пируват, так как более детальное исследование не было заявлено нами в качестве задачи, но такой подход нам представляется перспективным.

4. Конечно, работа была выполнена в эксперименте и рекомендации относятся только к экспериментальным условиям.

5. Под интегральными характеристиками мы понимали, прежде всего, такое собирательное или интегральное понятие как общая антиоксидантная

активность, которая одновременно зависит от большого количества отдельных показателей, содержания отдельных метаболитов.

6. Результаты наших исследований и наши выводы никак не противоречат известным гепатопротекторным эффектам ремаксола, которые подтверждены во многих клинических исследованиях у больных вирусными или токсическими гепатитами, которые протекают, как правило, в подострой или хронической форме. Тем не менее, в нашей работе мы оценивали активность препарата на модели острого повреждения печени, которое скорректировать метаболическим препаратом намного труднее. Поэтому вывод о "небольшом гепатопротекторном" действии ремаксола относится только к используемой нами экспериментальной модели.

7. При определении дозы средств мы руководствовались литературными данными и необходимостью достижения эффекта при введении вещества непосредственно перед моделированием патологического процесса. В этих условиях возможно введения препарата в более высокой концентрации.

8. Ввиду использования глутатиона и наиболее эффективных результатов при его введении, а также наиболее высокой чувствительности тиолового звена системы антиоксидантной защиты основной акцент был на ферментах метаболизма глутатиона. Каталаза помимо своей основной антиоксидантной роли при ишемии или гипоксии может играть также вспомогательную роль, заключающуюся в возвращении активных форм кислорода в дыхательную цепь в виде молекулярной формы O_2. Активность супероксиддисмутазы решили не определять, чтобы сосредоточить внимание на качественном определении других показателей.

9. Убихинон является известным антиоксидантом, это подтверждено и в нашем исследовании. Он сам способен нейтрализовать свободные радикалы, а также он способствует нормализации энергообмена и снижении интенсивности генерации активных форм кислорода. Мы считаем, что увеличение концентрации глутатиона в данном случае – это косвенный признак и результат нормализации окислительного гомеостаза.

10. В условии ишемии и гипоксии напряжение кислорода в ткани падает

ниже уровня афинности митохондриальной цитохромоксидазы и наблюдается перевосстановленность комплексов дыхательной цепи. При этом практически весь оставшийся кислород идет на образование АФК. Еще более значительная интенсификация окислительного стресса происходит уже в реперфузионную фазу, сопровождающуюся резким притоком крови и кислорода, характеризующуюся явлением относительной гипероксии.

11. Гомогенат печеночной ткани готовили из участков органа, подвергавшегося сосудистой изоляции.

12. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты может быть связано с адаптивными перестройками на фоне увеличения концентрации их субстратов, часто выступающих положительными эффекторами, например, такими как пероксид водорода. Также нами проводился эксперимент длительностью не более 4-х часов, поэтому долговременные изменения, связанные с изменением уровня экспрессии генов, вероятнее всего не успели реализоваться.

13. Карнитин обеспечивает облегчение окисления жирных кислот, играющих менее значимую роль в гипоксических условиях, поэтому отсутствие его дополнительного протективного действия было вполне прогнозируемо. Механизмы защитного действия дихлорацетата натрия не до конца понятны, есть косвенные свидетельства, что он может реализовать мягкое прооксидантное действие, которое нивелировалось антиоксидантной направленностью действия ремаксола.

На заседании 14.02.2023 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 фармакологической коррекции патобиохимических нарушений при ишемически-реперфузионном поражении печени – присудить Азимову Э.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 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 – 19, 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

14.02.23