

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой общей и биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Эльбекьян Карине Сергеевны на диссертационную работу Ромашенко Артема Викторовича «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции»

### **Актуальность темы исследования**

Проблема хронического панкреатита (ХП) является одной из актуальных в современной гастроэнтерологии. Ее крайняя острота и злободневность затрагивают не только сугубо клинические, но и социально-экономические аспекты оказания медицинской помощи этой категории пациентов. Частота ХП во всем мире отчетливо увеличивается. За последние 30 лет отмечено более чем двукратное увеличение заболеваемости. Особенно драматично увеличение показателей распространенности ХП в России. За последние 10 лет уровень заболеваемости среди лиц молодого возраста вырос в 4 раза.

По-видимому, данная тенденция обусловлена, во-первых, ростом употребления алкоголя и, соответственно, увеличением числа больных алкогольным ХП, во-вторых, нерациональным, несбалансированным питанием.

С другой стороны, имеет место и гипердиагностика ХП. Зачастую самые разнообразные нарушения пищеварения, не связанные с поджелудочной железой, а также «эхогенная неоднородность» поджелудочной железы, выявленная при ультразвуковом исследовании, рассматриваются в качестве достаточного основания для постановки диагноза.

По современным представлениям, острый панкреатит является неинфекционным воспалительным заболеванием, часто ассоциированным и с болевым синдромом, и с развитием необратимых морфологических изменений в поджелудочной железе, приводящим к нарушению внешнесекреторной и эндокринной функций.

Основываясь на современных представлениях, хронический панкреатит можно охарактеризовать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. К этиологическим факторам, в первую очередь, относятся злоупотребление алкоголем, курение, патология желчевыводящих путей, а также ряд наследственных факторов. Если учесть, что причиной развития хронического панкреатита в 70% случаев является алкоголь, то генез развития болезни именно алкогольного характера точно не известен. Поэтому необходимость в экспериментальных исследованиях для решения вопросов этиологии и патогенеза, разработка эффективных тактик лечения, а также апробирование новых лечебных средств остаются актуальной задачей.

Не вызывает сомнений, что успешная терапия как острого, так и хронического панкреатита может быть достигнута при детальном изучении этиопатогенеза с акцентом на процессы, происходящие не только в самом органе-поражения, но и на организменном уровне.

Исходя из вышеизложенного не вызывает сомнения актуальность представленной диссертационной работы.

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

Достоверность результатов данной работы подтверждается достаточным объемом выборки в эксперименте, использованием современного оборудования и методов биохимических исследований. Сформулированные выводы подкреплены фактическими данными исследований и представлены в таблицах и рисунках диссертации.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации Ромашенко А.В., определяется логической структурой исследования. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам. Практическая значимость исследования состоит в предложении использовать способ моделирования токсического панкреатита как наиболее адекватного естественному течению процесса с целью оптимизации схем коррекции метаболических сдвигов.

Диссертационное исследование проведено на достаточном количестве наблюдений (эксперименты проводились на 135 беспородных крысах –самцах в возрасте 12 месяцев с массой  $375 \pm 25$  грамм), которые в процессе эксперимента были распределены на 4 группы согласно разработанному автором дизайну. В соответствии с поставленной целью и задачами диссертационной работы была произведена оценка возможности коррекции метаболических процессов при экспериментальном токсическом панкреатите комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы «Тыквеол».

Автором были проанализированы биохимические изменения в тканях поджелудочной железы, печени, сердца, проведен развернутый биохимический анализ плазмы крови, позволившие оценить органоспецифические метаболические нарушения.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась согласно общепринятым методам с определением средней арифметической и ошибки выборочной средней с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 10.0 и Microsoft Office Excel.

### **Новизна результатов исследования**

При выполнении диссертационной работы автором впервые оригинальным способом воспроизведена модель экспериментального токсического панкреатита (без использования химических веществ и хирургических манипуляций), что позволило охарактеризовать вовлеченность в патологический процесс ведущих органов и систем организма (системы крови, поджелудочной железы, печени и сердечной мышцы).

Впервые на модели экспериментального токсического панкреатита дана комплексная оценка метаболическим изменениям, подтверждающим адекватность модели, а также приведен анализ интегральных показателей состояния углеводно-энергетического обмена и системы глутатиона, что позволило оценить органоспецифические особенности метаболических нарушений.

Впервые показана возможность коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, метаболических процессов при экспериментальном токсическом панкреатите. Применение фитопрепарата имеет антигипоксическую и антирадикальную направленность.

Полученные автором результаты позволили установить общие положительные закономерности и особенности влияния комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, на функционирование органов гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, а также аварийной адаптационной перестройки на молекулярно-генетическом уровне.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Проведенный автором анализ метаболических изменений, происходящих в поджелудочной железе, печени, сердца, а также в крови, позволил выявить значимые факторы патогенеза и оценить эффективность применения естественных метаболитов и преимущество использования данного корректора.

Полученные данные вносят вклад в представление об эффективности применения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии (№2733693 от 06.10.2020г) как наиболее соответствующий естественному течению процесса может быть использован для базовой разработки схем коррекции метаболических процессов при токсическом панкреатите.

### **Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 160 страницах,

иллюстрирована 16 таблицами и 23 рисунками. Библиографический список включает 198 источников, из них 88 отечественных и 110 зарубежных авторов.

Во введении автором раскрывается актуальность выбранной темы исследования, формулируются пять задач и цель исследования, которая заключается в особенностях изменения метаболических процессов, протекающих в крови и тканях поджелудочной железы, печени и сердца, при экспериментальном токсическом панкреатите и 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 о современных представлениях в этиологии, патогенезе и лечении панкреатита.

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 позволила получить материал для соответствующих теоретических выводов и рекомендаций.

Главы 3-4. В главах детально изложены результаты собственных исследований. Главы иллюстрированы рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов.

Имеется заключение, посвященное обсуждению полученных результатов исследований, на основании которых автор формулирует положения, выносимые на защиту, делает выводы и дает практические рекомендации.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, обоснованы и сформулированы логично. Диссертация написана доступным языком. Ссылки на источники литературы приведены корректно. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Основные результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, кафедры фармакологии и клинической фармакологии и кафедры общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и используются при чтении лекций и проведении практических занятий.

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

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в 12 печатных работах, из которых 6 опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в том числе получено 3 патента на изобретение.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах различного уровня (Москва 2018,2021; Ростов-на-Дону 2016,2020,2021).

### **Замечания**

Существенных замечаний по диссертации Ромашенко Артема Викторовича нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом. В описании собственных исследований имеются 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. По Вашим результатам у животных контрольной группы активность фермента АлАТ значимо выше, чем у животных с гиперхолестеринемией. Отмечается также снижение содержания общего белка и амилазы? Как можно эти данные объяснить? (табл1 и2).
2. Индекс атерогенности измеряется в относительных единицах. У Вас ммоль /л. Как вычислялся индекс атерогенности?
3. Вопрос для дискуссии: Вы отмечаете, что воздействие этанола способствует активации печеночных транспортеров ЖК, усилению поглощения печенью ЖК, включению их в ТГ. Известно, что этанол подавляет действие фермента карнитинацилтрансферазы -1, что приводит к невозможности переноса жирных кислот через мембрану митохондрий. Кофактором данного фермента является карнитин, дефицит которого прослеживается при воздействии этанола на печень. Тогда каковы механизмы активации печеночных транспортеров и включение ЖК в состав ТАГ?


### **Заключение**

Диссертационная работа Ромашенко Артема Викторовича «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является завершенной экспериментальной работой, результаты которой позволили оценить использование комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы для коррекции нарушений различных видов метаболизма в

тканях печени, поджелудочной железе, мышцах, направленных на улучшение метаболического ответа.

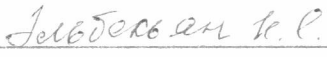
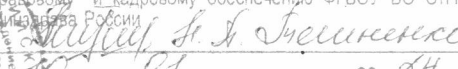
Диссертационная работа Ромашенко Артема Викторовича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей  
и биологической химии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор биологических наук, профессор  Эльбекьян Карине Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д 310  
Телефон:8(8652)35-23-31; e-mail^ karinasgma@inbox.ru



ПОДПИСЬ 
ЗАВЕРЯЮ: 
начальник отдела кадров управления по организационному, кадровому и кадровому обеспечению ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России
20 24 г.

## СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте Ромашенко Артема Викторовича на тему «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции» на соискание 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)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных 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	Эльбекьян Карине Сергеевна	РФ, 1958	ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,  заведующая кафедрой общей и	Доктор биологических наук,  03.00.16-экология	доцент	03.00.16 – экология  (биологические науки)

			биологической химии			
a) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.	в	в	1. Тирозинемия I-го типа: обзор литературы и описание клинического случая / Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., Миронова Я.Д., Долбня С.В., Ягупова А.В., Эльбекьян К.С., Гевандова М.Г., Егорова С.А., Быков Ю.В., Кашникова С.Н., Ивенская Т.А. // WEST KAZAKHSTAN MEDICAL JOURNAL / 2022, 2 (64), С.63-72			
			2. Сукцинатдегидрогеназа как новая мишень для связывания мелатонина в комплексном лечении сахарного диабета / Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Унанян Л.С., Дискаева Е.И., Первушин Ю.В., Биджиева Ф.А. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022;26(3):221-231			
			3. Липидный обмен как микрoэкологический и системный фактор развития заболеваний пародонта (ОБЗОР) /Унаньян К.Г., Балмасова И.П., Царев В.Н., Мкртумян А.М., Эльбекьян К.С., Караков К.Г., Гонтаренко М.С., Арутюнов С.Д. //Клиническая стоматология. 2020. № 3 (95). С. 36-43.			
			4. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion/Diskaeva E.I., Vecher O.V., Diskaeva E.N., Bazikov I.A., Elbekyan K.S. //Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics. 2020. Т. 20. № 3. С.377-381.			
			5. Особенности протекания аллоксан-индуцированного сахарного диабета у экспериментальных крыс/Эльбекьян К.С., Ходжаян А.Б., Биджиева Ф.А., Гевандова М.Г., Маркарова Е.В., Дискаева Е.И.// Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1-2. С.264-268.			
			6. Заболевания пародонта и атеросклероз: микрoэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи/Балмасова			



	<p>И.П., Царев В.Н., Ющук Е.Н., Доровских А.С., Малова Е.С., Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Арутюнов С.Д.//Иммунология. 2020. Т. 41. № 4. С. 370-380.</p> <p>7. Антиоксидантные и гемолитические свойства разных экстрактов листьев <i>prunella vulgaris</i> /Оганян А.Ж., Шишкочян Н.Д., Казарян Ш.А., Оганесян А.А., Тирацуюн С.Г., Эльбекьян К.С., Кошель В.И., Ходжаян А.Б.//Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13. № 3. С. 507-510.</p> <p>8. Investigation ultrasound influence on the size of niosomes vesicles on the based of peg-12 dimethicone/ Diskaeva E.I., Bazikov I.A., Vecher O.V., Elbekyan K.S., Mesyaceva L.S.// Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018. Т. 9. № 6. С. 1016-1021.</p> <p>9. Влияние мелатонина на уровень тиреотропных гормонов при экспериментальном гипотиреозе у крыс/ Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Ходжаян А.Б., Гевандова М.Г.//Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 2. С. 221-222.</p>
<p>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 данных библиографической базы данных научных публикаций</p>	<p>1. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном сахарном диабете/ Эльбекьян К.С., Сумкина О.Б., Биджиева Ф.А.//. Медицинский алфавит. 2018. Т. 2. № 31 (368). С. 32-36.</p> <p>2. Перспективы получения и использования сорбционных материалов органомремнеземной природы в биотехнологии / Пашкова Е.В., Шипуля А.Н., Волосова Е.В., Белик Е.В., Эльбекьян К.С.//Научно-технический вестник Поволжья. 2017. № 4. С. 41-43.</p>

<p>российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ).</p>	
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	<p>422</p>
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	<p>1. Изменение углеводного и липидного обмена у крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом при использовании экстракта Gymnema // Физико-химическая биология. X Международная научная интернет-конференция.- Ставрополь. 2022г.</p> <p>2. РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ // 13-ая Международная научная конференция «Биокатализ. Фундаментальные исследования и применения» (Биокатализ 2023), г.Суздаль, 2023г.</p> <p>3. IN SILICO ПОИСК И ВЕРИФИКАЦИЯ БИОМИШЕНЕЙ ДЛЯ МЕЛАТОНИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО АГЕНТА // Физико-химическая биология»/ XI Международная научная Интернет-конференция «Физико-химическая биология», посвященная 85-летию Ставропольского государственного медицинского университета / Ставрополь. 2023г.</p> <p>4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ГЕРИАТРИИ // XXXI Ежегодная конференция ДиаМА с международным участием «Диагностические центры: от профилактики до высоких технологий». Воронеж.- 2023г.</p>

<p>д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).</p>	<p>1. К.С.Эльбекьян «Современный взгляд на развитие сахарного диабета и гипогликемическое действие адаптогенов различного происхождения» : монография, Ставрополь, 2015, 100с. ,изд.СтГМУ, тираж 500 экз.</p> <p>2. К.С.Эльбекьян «Эколого-гигиенические проблемы влияния тяжелых металлов на организм и возможные протективные механизмы» : монография, Ставрополь, 2007,126с., изд.СтГМУ,тираж 200.</p>
<p>е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)</p>	<p>нет</p>

Официальный оппонент:  
 заведующий кафедрой общей  
 и биологической химии  
 федерального государственного  
 бюджетного образовательного учреждения  
 высшего образования «Ставропольский  
 государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации  
 доктор биологических наук, профессор



Эльбекьян К. С.

Подпись д.б.н., профессора Эльбекьян К.С. заверяю

Первый проректор- проректор по учебной деятельности  
 ФГБОУ ВО СтГМУ, д.м.н., профессор




Ходжаян А.Б.