

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Ромашенко Артема Викторовича «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

### **Актуальность темы диссертации**

Алкоголь является причиной хронического панкреатита в 60-70% случаев (Ивашкин В.Т. и соавт., 2022). Летальность после первичного установления диагноза составляет до 20% в течение первых 10 лет. В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет – более чем в два раза (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2008). В России более 60% всех смертельных отравлений приходится на отравления этиловым спиртом и его суррогатами. При этом 98% летальных исходов наступает на догоспитальном этапе. При регулярном употреблении алкоголя формируется токсический панкреатит. Печень и поджелудочная железа являются наиболее чувствительными органами к действию алкоголя. Молекулярные механизмы формирования токсического панкреатита полностью не изучены. Разработка экспериментальных моделей токсического панкреатита - сложная задача. При алкогольной интоксикации изменяются процессы свободно-радикального окисления. Показатели антиоксидантной защиты чувствительны к действию этанола. Система глутатиона является естественной цитопротекторной системой при острых интоксикациях (Глушков С.И., Куценко С.А., 2004). Уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах компенсаторно повышается при обострении хронического панкреатита (Меринова Н.И. и соавт., 2013). Актуальным является поиск новых способов коррекции метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите. Интерес при этом

представляет использование фитопрепарата тыквеола. За счет богатого химического состава тыквеол обладает противовоспалительными, антиоксидантными, цитопротекторными свойствами. Диссертационная работа Ромашенко Артема Викторовича безусловно актуальна, поскольку посвящена оценке метаболических нарушений при экспериментальном токсическом панкреатите и поиску эффективных способов их коррекции.

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

В работе Ромашенко А.В. при экспериментальном токсическом панкреатите дана комплексная оценка показателей энергетического, углеводного, липидного, белкового обменов, антиоксидантной системы в эритроцитах и плазме крови, гомогенатах ткани поджелудочной железы, печени, миокарда крыс. Экспериментальный токсический панкреатит воспроизводился диссертантом на фоне гиперхолестеринемии и алкогольной интоксикации, что наиболее адекватно естественному течению процесса. Ромашенко А.В. является одним из авторов способа моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии. Новизна подтверждена патентом на изобретение (№ 2733693 от 06.10.2020 г.).

Впервые выявлены органоспецифические особенности метаболических нарушений в исследуемых органах крыс при токсическом панкреатите. В поджелудочной железе при гиперхолестеринемии истощаются запасы восстановленного глутатиона, а при токсическом панкреатите снижается активность антиоксидантных ферментов, увеличивается содержание глутатиона, лактата и пирувата. О снижении антиоксидантной защиты говорит снижение активности антиоксидантных ферментов в ткани поджелудочной железы. Выявленная гиперлипидемия при токсическом панкреатите усугубляет поражение печени. В печени при токсическом панкреатите увеличивается содержание лактата, глутатиона, падает содержание пирувата, не меняется активность глутатионпероксидазы (ГПО), но растет активность глутатионредуктазы (ГР). Автор справедливо приходит к заключению о том, что при токсическом панкреатите в печени крыс нарушается энергетический обмен и возникает сбой в антиоксидантной защите. Показано, что при токсическом панкреатите органоспецифической

особенностью метаболического ответа миокарда является увеличение содержания лактата и снижение пирувата при активации показателей глутатионового обмена. Во всех исследуемых тканях крыс при токсическом панкреатите установлено повышение содержания лактата. Это позволило автору говорить о формировании гипоксии.

Впервые установлено, что введение тыквеола крысам с токсическим панкреатитом приводит к нормализации уровня мочевины, креатинина, прямого билирубина, триацилглицеринов, снижению общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности. В печени при этом нормализуется содержание лактата, пирувата, глутатиона, активность ГР. Автор приходит к заключению о том, что введение тыквеола в течение двух месяцев оказывает положительный эффект на функционирование печени, почек и поджелудочной железы. Вместе с тем автором показано, что в гомогенатах ткани миокарда крыс после применения тыквеола при токсическом панкреатите увеличивается содержание лактата, глутатиона и активность ГР и ГПО. Это говорит о сохранении лактоацидоза и активации антиоксидантной защиты. О нарушении баланса глутатионового звена свидетельствует снижение активности ферментов антиоксидантов и рост восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов крыс с токсическим панкреатитом после применения тыквеола. Формирование групп исследования, тщательный анализ и статистическая обработка данных не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов, на основе которых были сформулированы выводы и рекомендации.

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

Обоснованность научных положений подтверждается корректной постановкой исследования и тщательной детальной интерпретацией полученных результатов. Все использованные автором биохимические методы исследования информативны, современны, достаточно точны и адекватны поставленным задачам. Работа выполнена на достаточном объеме экспериментального материала (135 белых нелинейных крыс), что позволило

сформировать 4 группы животных. В первую группу вошли 30 контрольных крыс, вторую группу составили 35 крыс с гиперхолестеринемией, в третью группу вошли 35 животных с токсическим панкреатитом. В течение трех месяцев животных третьей группы содержали на высокожировом рационе. После развития гиперхолестеринемии крысам каждые сутки в течение двух месяцев внутривенно вводили 15% спиртовой раствор в расчете 3 мг/кг. Четвертую группу составили 35 крыс с токсическим панкреатитом, которых 2 месяца лечили тыквеолом. Достаточный объем материала, современные методы исследования и грамотный статистический анализ не позволяют усомниться в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе. Выводы отражают результаты исследования, соответствуют цели и задачам диссертации. Результаты работы были представлены на Всероссийских конференциях с международным участием.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования, а также рекомендации по их использованию**

Научная значимость диссертационного исследования Ромашенко Артема Викторовича не вызывает сомнений. В работе существенно расширены имеющиеся данные о патофизиологии токсического панкреатита. Автором получена новая информация о вкладе метаболических нарушений в патогенез токсического панкреатита. Экспериментально обосновано использование при этой патологии тыквеола. Полученные результаты важны для развития фундаментальной науки (биохимии, патологической физиологии). Практические рекомендации автора могут помочь в разработке новых схем метаболической коррекции при токсическом панкреатите и комплексных лекарственных препаратов с включением тыквеола.

### **Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 160 страницах машинописного текста, имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, вторая глава посвящена описанию материалов и методов,

в третьей и четвертой главах представлены результаты собственных исследований, заключение, 5 выводов и 3 практические рекомендации. Работа иллюстрирована 23 рисунками и включает 16 таблиц. Список литературы содержит 198 источников, из них 88 отечественных и 110 зарубежных авторов. Во введении автор обосновал выбор темы, ее актуальность, степень разработанности, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, новизну, теоретическую и практическую значимость, апробацию результатов исследования на конференциях Российского и регионального уровней. Первая глава диссертации - литературный обзор, изложен на 12 страницах, состоит из трёх подглав. Обзор отличается информативностью и логика изложения материала. В первой подглаве обзора автор описывает известные хирургические методы моделирования хронического панкреатита, а также токсико-инфекционные модели, в том числе и алкогольной этиологии. Вторая подглава обзора посвящена описанию метаболических изменений в органах и крови при токсическом панкреатите на фоне алкоголизации. В третьей подглаве обзора описаны способы коррекции заболеваний желудочно-кишечного тракта фитопрепаратами, представлены положительные результаты использования масла семян тыквы (тыквеола) при гепатитах, холециститах и других заболеваниях. Во второй главе диссертации (на 17 страницах) автором представлен дизайн эксперимента и лабораторной части исследования. Детально описаны экспериментальные модели и используемые в работе методы биохимических анализов. Использование пакета современных компьютерных программ статистической обработки позволило автору проанализировать полученные данные. В третьей главе (22 страницы) представлены метаболические изменения в плазме крови крыс с токсическим панкреатитом и оценка возможности их коррекции тыквеолом. В четвертой главе (42 страницы) представлены метаболические изменения в гомогенатах тканей органов и гемолизатах эритроцитов крови крыс с токсическим панкреатитом и оценка возможности их коррекции тыквеолом. В заключении

(на 16 страницах) диссертант тщательно обсудил полученные результаты и представил перспективы дальнейших исследований. Необходимо отметить обоснованность суждений автора и глубокое знание научной темы. Работа завершается 5 выводами, которые закономерно вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам исследования и имеют важное научное и практическое значение. Диссертационная работа Ромашенко Артема Викторовича носит законченный характер, оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, кафедры фармакологии и клинической фармакологии и кафедры общей и клинической биохимии №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

### **Полнота опубликования основных результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 патента и 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним. Автореферат имеет традиционные разделы, отвечает всем требованиям, достаточно полно отражает суть исследования, содержит 11 рисунков.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом**

Диссертация оформлена согласно требованиям, выполнена на высоком уровне с использованием современных биохимических методов. В целом диссертация представляет законченный труд, содержит новые сведения о нарушении метаболических процессов при экспериментальном токсическом панкреатите и коррекции этих нарушений. Иллюстрации наглядны, хорошо

воспринимаются и позволяют выявить динамику показателя. Представлены аргументированные практические рекомендации. Высоко оценивая работу Ромашенко А.В., необходимо также высказать некоторые замечания по ее оформлению:

1. Считаю, что в заключении можно было не писать о существующих моделях токсического панкреатита, это представлено в обзоре литературы.
2. В списке литературы не всегда автор указывает номера журналов.

Сделанные мною замечания не являются принципиальными и не умаляют значимости данной работы. В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту ряд вопросов:

1. Почему снижается активность антиоксидантных ферментов в гемолизате эритроцитов крови крыс с токсическим панкреатитом после введения тыквеола?
2. Чем обусловлен рост в плазме крови крыс с токсическим панкреатитом активности щелочной фосфатазы после введения тыквеола?
3. С чем Вы связываете снижение содержания липопротеинов низкой плотности в плазме крови крыс с токсическим панкреатитом?
4. Почему тыквеол вводили животным внутривенно 3 раза в день, а не один раз в день и почему не давали его с пищей?


Заданные мною вопросы носят дискуссионный характер и подчеркивают интерес, который вызывает данная научная работа.

### **Заключение**

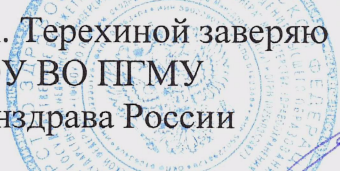

Диссертационная работа Ромашенко Артема Викторовича «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является законченным, экспериментальным исследованием, содержащим новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи по выявлению органоспецифических метаболических нарушений при токсическом

панкреатите и по обоснованию использования тыквеола для их коррекции, что имеет существенное значение для биохимии и медицины. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Ромашенко А.В. полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

**Официальный оппонент:**

заведующая кафедрой биологической химии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермский государственный медицинский  
университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (03.00.04 –биохимия),  
профессор  Наталья Александровна Терехина

10. 01. 2024

Подпись д.м.н., профессора Н.А. Терехиной заверяю  
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГМУ  
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России   И.А. Болотова  
10. 01. 2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Пермский государственный медицинский  
университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Почтовый адрес: Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул.  
Петропавловская, 26  
тел. +7(342) 217-20-20, e-mail: rector@psma.ru e-mail: terekhina@list.ru



## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Ромашенко Артема Викторовича «Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции» на соискание учёной 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, ул. М. Седина, дом 4, (861)2625018)

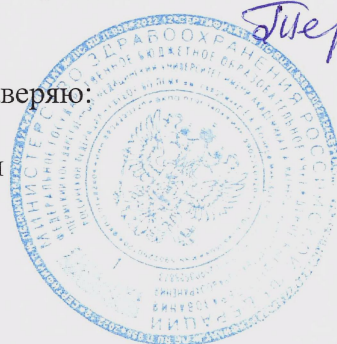
№	Фамилия Имя Отчество	Год ождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности и (отрасли науки) в диссертацион ном совете (с указанием отраслей; соответствую щего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Терехина Наталья Александровна	1950 Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, заведующая кафедрой биологической химии	доктор медицинских наук, 03.00.04 – биохимия ДТ № 004758	профессор	
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в			<p>1. Экспериментальная оценка влияния электромагнитного излучения и острой алкогольной интоксикации на показатели минерального обмена и антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови крыс / Терехина Н.А., Селин А.Д., Жидко Е.В., Терехин Г.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 6(214). С. 146–152.</p> <p>2. Прогностическое значение определения активности гамма-глутамилтранспептидазы в плазме</p>			

<p>специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>крови крыс при действии электромагнитного излучения / Терехина Н.А., Селин А.Д., Горячева О.Г., Терехин Г.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023. Т. 67, № 1. С. 79–86.</p> <p>3. Мочевая кислота – мишень для действия электромагнитного излучения / Терехина Н.А., Селин А.Д., Терехин Г.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66, № 1. С. 96-103.</p> <p>4. Влияние электромагнитного излучения на показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови крыс / Терехина Н.А., Селин А.Д., Терехин Г.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65, № 3. С. 73–79.</p> <p>5. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66, № 4. С. 205-209.</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.</p>	<p>1. Влияние электромагнитного излучения на показатели гемостаза / Селин А.Д., Терехина Н.А., Терехин Г.А. // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 1. С. 82.</p> <p>2. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией / Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А. //Уральский медицинский журнал. 2023. Т.22, № 6. С. 104-112.</p> <p>3. Влияние электромагнитного излучения на проницаемость эритроцитарных мембран / Селин А.Д., Терехина Н.А., Терехин Г.А. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10, № 4. С.43–49.</p> <p>4. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г. // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 4. С. 78–82.</p>

Заведующая кафедрой биологической химии  
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский  
 университет имени академика Е.А. Вагнера»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н., профессора Н.А. Терехиной заверяю:  
 начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГМУ  
 им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

«20» 12. 2023 г.



*Терехина*

Наталья Александровна Терехина

Ирина Александровна Болотова