

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 14.02.2024 г. №6

О присуждении Ромашенко Артему Викторовичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Комплексная оценка метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите и способы их возможной коррекции" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 08.12.2023 г., протокол №17, 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.

Соискатель Ромашенко Артем Викторович, 1993 года рождения. В 2016 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2018 г. по 2022 г. обучался в аспирантуре (заочная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и

клинической биохимии №1. Работает преподавателем аналитической химии в государственном бюджетном профессиональном образовательном учреждении Ростовской области "Ростовский базовый медицинский колледж".

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей и клинической биохимии №1.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор Микашинович Зоя Ивановна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, профессор кафедры.

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. Эльбекьян Карине Сергеевна (гражданка России), доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, общей и биологической химии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, в своём положительном заключении,

подписанном Мустафиным Ильшатом Ганиевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, указал 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 13 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 6 работы. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 4, 26, 70; материалы конференций – 6, 22, 77; патент на изобретение – 3; 29; 75. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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. 46-51.

2. 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.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Нагиева Эйзудина Рамазановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и 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. 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 изменениях в органах и крови при экспериментальном токсическом панкреатите; **предложены** оригинальные суждения о способах коррекции метаболических изменений при экспериментальном токсическом панкреатите биологически активными веществами, полученными из семян тыквы; **доказана** перспективность использования комплекса биологически активных веществ, как важного компонента метаболической коррекции антигипоксической и антиоксидантной направленности при токсическом панкреатите; **введены** новые представления о механизме действия комплексного препарата, полученного из семян тыквы, при лечении токсического панкреатита.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления о роли комплексного препарата, полученного из масла семян тыквы, в метаболической коррекции функциональных сдвигов в поджелудочной железе; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых экспериментальных и лабораторных методов исследования; **изложены** доказательства патогенетической значимости органоспецифических нарушений при токсическом панкреатите; **раскрыты** особенности совместного влияния гиперхолестеринемии и алкогольной

интоксикации на поджелудочную железу, печень, сердце и кровь; **изучены** причинно-следственные связи сдвигов глутатионовой антиоксидантной системы и режима оксигенации в исследуемых органах и крови; **проведена модернизация** способов воспроизведения токсического панкреатита и коррекции метаболических сдвигов, обеспечивших получение новых результатов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии, на основании которого воспроизведен экспериментальный токсический панкреатит с использованием высокоэнергетической диеты и алкоголя без хирургического вмешательства; **определены** перспективы дальнейшего изучения метаболических сдвигов при токсическом панкреатите для диагностики и лечения; **создана** система практических рекомендаций определяющей возможности использования полученных данных; **представлены** аргументы о целесообразности совершенствования известных схем коррекции метаболических нарушений при токсическом панкреатите с использованием натуральных биопрепаратов.

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. 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?

5. 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? (таблица 1 и 2).

6. Индекс атерогенности измеряется в относительных единицах. У Вас ммоль/л. Как вычислялся индекс атерогенности?

7. Вы отмечаете, что воздействие этанола способствует активации печеночных транспортеров жирных кислот, усилению поглощения печенью жирных кислот, включению их в триглицериды. 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 жирных кислот в состав триацилглицеридов?

Соискатель Ромашенко А.В. убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привел собственную

аргументацию по следующим:

1. Согласно нашим данным и данным литературы активация ферментов антиоксидантной защиты представляет собой важный элемент включения адаптационных механизмов. Воздействие Тыквеола, который является мощным антиоксидантом, нивелирует включение клеточных антиоксидантов защиты в результате показатели антиоксидантной защиты снижаются, это можно сравнить с принципами заместительной терапии.

2. После включения в рацион комплексного препарата, полученного из семян тыквы, может быть увеличен синтез фермента в клетках, что связано с ионами Zn^{2+} , который в значительных количествах содержится в Тыквеоле. Щелочная фосфатаза – это метало-фермент. В состав его активного центра входит атом Zn, который повышает активность фермента, обеспечивая конформационные изменения и гидролиз фосфорсодержащих субстратов. Лишенный ионов Zn^{2+} фермент теряет свою активность, но восстанавливается и увеличивает ее после добавления ионов Zn^{2+} , что может усиливать экстракцию фермента с плазматических мембран и поступление свободного или мембраносвязанного фермента в кровь.

3. Нами установлено, что при экспериментальном токсическом панкреатите уменьшается уровень липопротеидов высокой плотности, тогда как содержание липопротеидов низкой плотности достоверно не изменено, в результате индекс атерогенности растет. После применения комплексного препарата, полученного из семян тыквы, липопротеиды низкой плотности достоверно снижаются, липопротеиды высокой плотности существенно не изменены, а индекс атерогенности снижается, что может свидетельствовать об оптимизации состояния гепатоцитов. Комплексный препарат также снижает повышенный до лечения уровень холестерина, что в свою очередь уменьшает уровень холестерина в липопротеидах низкой плотности и ведет к снижению уровня липопротеидов низкой плотности.

4. Согласно инструкции применения Тыквеол необходимо применять 3 раза в день за 30 минут до еды. Для того, чтобы каждое животное достоверно

получала необходимое количество комплексного препарата, мы его вводили внутривенно.

5. В контрольной группе мы обнаружили активность аланинаминотрансферазы отличающуюся от референтных значений. По данным Войтенко Н.Г., Макарова М.Н. и Зуева А.А. (2020) для крыс характерна вариабельность трансаминаз, что может быть связано с особенностями количественного содержания белков и сахаров в корме, чувствительностью метода и климатической зоной. Что касается отличий уровня общего белка и амилазы у группы животных с гиперхолестеринемией. То в данном случае можно говорить только о тенденции к снижению показателей общего белка и амилазы у группы с гиперхолестеринемией относительно исходных величин, так как при статистической обработке они оказались недостоверны.

6. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле, предложенной по А.Н. Климовым, согласно которой при делении разницы, представленной концентрациями общего холестерина и липопротеидов высокой плотности на концентрацию липопротеидов высокой плотности, которые были представлены в ммоль/л, происходит сокращение единиц измерения. При оформлении таблиц, представленных в диссертационной работе, мной была допущена опечатка, в тексте диссертации коэффициент индекса атерогенности выражен в абсолютных величинах.

7. Воздействие этанола способствует активации печеночных транспортеров жирных кислот, которые включают белки-переносчики жирных кислот – FATP и транслоказу жирных кислот – CD36. Изоформы FATP, FATP2, FATP3 высоко экспрессируются в печени. При чрезмерном потреблении алкоголя CD36 легко индуцируется и способствует развитию стеатоза печени. Вследствие повышенной экспрессии переносчиков жирных кислот потребление алкоголя увеличивает способность печени поглощать экзогенные жирные кислоты и накапливать липиды. Поскольку в дальнейшем при дефиците карнитина подавляется фермент карнитинацилтрансфераза I, жирные кислоты не могут проникать в митохондрии и подвергаться β -окислению. При переизбытке и

