

## **Заключение**

эксперта диссертационного Совета Д 0320607 при институте биотехнологии НАН КР Быковченко Юрия Григорьевича доктора биологических наук, профессора по диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны на тему **«Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадаптации к низкогорью»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Рассмотрев представленную Таалайбековой М.Т диссертацию пришел к следующему заключению:

### **1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертацию к защите.**

Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. Основанием к этому служит то, что главным направлением в исследованиях диссертанта является изучение динамики следующих биохимических показателей при перемещении животных в вертикальной зональности и моделировании у них катехоламинового кардионекроза миокарда. Это биомаркеры метаболизма миокарда сердца – белок, связывающей жирные кислоты (БСЖК), сердечный тропонин (ТРТ), фермент аспартатаминотрансфераза (АсАТ), уровень креатинфосфокиназы (КФК-МВ) уровень лактата, как основного маркера тканевой гипоксии, содержание ионов магния (Mg), кальция (Ca), натрия (Na) и калия (K), как показателей электролитного гомеостаза организма, а также показателей липидного спектра – уровня холестерина, содержание липопротеинов низкой (ЛПНА) и высокой (ЛПВП) плотности. Изученные биохимические показатели непосредственно связаны с жизнедеятельностью организма и функционированием отдельных органов и систем, а информация о их динамике при кардионекрозе миокарда и при перемещении животных в высокогорье и низкогорье поможет решению задачи сохранения здоровья, выяснения причин заболевания и поиска путей его эффективного лечения. Таким образом представленная работа в полной мере соответствует пункту 10 паспорта специальности 03.01.04 – биохимия.

### **2. Цель диссертации**

Целью диссертации является изучить биохимические показатели метаболизма и картину морфологических изменений миокарда на фоне применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в

разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptации к низкогорью.

Считаем, что поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Исследован уровень кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда – АсАТ, КФК, ТРТ, БСЖК в крови у животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

2. Определена динамика фракций липопротеинов, холестерина, лактата, ионов К, Na, Ca, Mg до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.

3. Определены продукты перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, каталазы) в процессе опыта.

4. Изучена картина морфологических изменений миокарда у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната и в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Таким образом поставленная в работе цель достигнута поэтапным решением указанных задач путем подбора опытных животных в количестве 216 голов проведения с ними необходимых исследовательских манипуляций и перемещения в вертикальной зональности.

В исследованиях применялись современные методы физиологии, биохимии, гистологии, фармакологии, морфологии и математики.

Определение биохимических показателей крови проводились на сертифицированных биохимических анализаторах и микроскопах иностранных фирм. Использовались также и общепринятые методики отечественных авторов.

Полученные в исследованиях цифровые показатели обработаны математически с вычислением критерия достоверности разницы между сравниваемыми опытными группами животных.

Эксперименты с опытными животными проведены в условиях низкогорья (760м над уровнем моря) на базе межотраслевого учебно-научного центра биомедицинских исследований КГМА им. И.К.Ахунбаева и на высокогорье-научной базе перевала Туя-Ашу (3200м над уровнем моря) на 3-и и 30-е сутки после подъема животных на высокогорье и на 3-е, 7-е, 30-е сутки после

спуска животных на низкогорье. Таким образом условия опытов и стоящие в задачах исследования были полностью реализованы.

### **Актуальность темы диссертации**

Состоит в том, что сердечно-сосудистые заболевания и смертность от них стоят на первом месте среди всех заболеваний как в Кыргызской республике, так и в мире. Поэтому любые исследования, проливающие свет на предотвращения этих заболеваний, являются актуальными. Причины сердечно-сосудистых заболеваний довольно разнообразны от элементарно – простых возрастных до сложных, связанных с природными и опасными жизненными ситуациями. Кыргызская республика — это горный регион, где жители в силу производственной необходимости, или семейными обстоятельствами вынуждены передвигаться в вертикальной зональности подвергаясь гипоксии, то есть кратковременно или длительно пребывают в условиях кислородного голодания, а это одна из причин сердечно-сосудистых заболеваний.

Отечественными учеными М.М. Мирохимовым (1987), С.Б. Данияровым (1979), М.Т. Нанаевой (1975), Б.Т.Турусбековым (1979), М.А. Алиевым (1978), Н.Н. Биримкуловым (1991), А.С. Шаназаровым (2001), Ж.А. Махмутовой (2015) и другими исследованы различные вопросы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в связи с высотным стресс- фактором и предложены лечебно-профилактические мероприятия. Однако частота возникновения ишемических поражений сердца и инфарктов от перенапряжения организма в условиях гипоксии в Кыргызстане остается высокой. В этой связи дальнейшее изучение особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний при реадaptации к условиям низкогорья и их фармакологической поддержки представляет значительный теоретический и практический интерес как для ветеринарных работников, так и для здравоохранения КР.- В диссертации широко представлены литературные данные по изучаемой проблеме, достигнутые успехи в этом направлении и нерешенные задачи. На основании изложенного имеются основания заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным для горного региона.

### **3. Научные результаты диссертации**

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные подходы к выяснению вопросов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний животных в условиях высотной гипоксии, моделированного кардионекроза миокарда и преодоления его последствий при реадaptации животных к низкогорью.

Исследования проведены, как отмечено выше, на 216 лабораторных беспородных белых крысах, которые были распределены на 4 группы:

1 – интактная, 2 – с модельным катехоламиновым некрозом миокарда, 3 – с некрозом миокарда с добавлением ЛП милдроната, 4 – с плацебо. Было проведено несколько серий опытов.

Катехоламиновые некрозы миокарда у крыс провоцировались путем внутривенного введения 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,025 мг/кг массы тела в высокогорье и 0,017 мг/кг массы тела в низкогорье.

Милдронат вводился перорально в дозе 50мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течении 10 дней через 2 часа после адреналина. В качестве плацебо применяли порошок, содержащий картофельный крахмал – 60%, кремния диоксид – 25% и кальция стеарат – 15% который смешивали с водой и вводили внутрь с помощью зонда.

В результате проведения опытов на высокогорье, а затем при реабилитации в низкогорье установлено, что у животных с моделированным некрозом миокарда уровень всех основных биомаркеров повреждения миокарда (КФК), (АсАТ), (БСЖК), (ТРТ) повышался достоверно в высокогорье и снижался на 7-е и 30-е сутки реабилитации к низкогорью. Содержание лактата было самое высокое у крыс с кардионекрозом -2,88 ммоль/л и на высокогорье – 1,61ммоль/л, что свидетельствует о развитии высокой тканевой гипоксии. Он достоверно снижался на 3-е сутки реадaptации к низкогорью при применении лечебного препарата.

В исследовании отмечено, снижение уровня Na, Ca, Mg и повышение K на 3-е и 30-е сутки адаптации животных к высокогорью и на 3-е, 30-й день при реабилитации к низкогорью, с помощью милдроната.

У животных с кардионекрозом миокарда установлено увеличение уровня липопротеинов высокой плотности на 3-е сутки и 30-е в высокогорье и на 30-е сутки реадaptации к низкогорью у этих же животных наблюдался высокий уровень оксидатного стресса за счет образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов.

Важно подчеркнуть, что в исследованиях преследовалась цель доказать эффект лечебного препарата милдроната который ранее был установлен З.А. Суслиной (2005), И.Г. Гордеевым (2009), Г.А. Захаровым (2010), В.П. Михиным (2016) и др. поэтому его коррегирующее действие было испытано и в опытах М.Т. Таалайбековой. Так, его применение вело к снижению концентрации биомаркерных ферментов у крыс с некрозом миокарда в разные периоды их адаптации и реадaptации, нормализовало обмен электролитов, соотношение проатерогенных и антиатерогенных фракций

липидов крови, коррегировало их влияние на оксидативный стресс. Эти исследования являются по - существу совершенно новыми в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их лечении при гипоксии.

Определенный научный интерес представляют гистологические исследования автора изготовленных препаратов миокарда крыс с кардионекрозом, где выяснено очагово-диффузное поражение всех отделов миокарда сердца: дистрофию кардиомицетов, набухание и вакуолиземию цитоплазмы. При этом милдронат положительно влиял на структуру миокарда, вызывая признаки регенерации стромы и кардиомицетов, полиферацию мезенхимных элементов в миокарде крыс, что наглядно представлено на фотоснимках.

Достоверность научных результатов, в смысле проведения опытов и их аргументации и математической обработки, не вызывает сомнения. Выводы, изложенные в работе, соответствуют фактическим исследованиям и вытекают из них.

В работе демонстрируются новые научные данные по патогенезу и диагностике сердечно-сосудистого заболевания у животных и возможностей их реабилитации при перемещении из высокогорья в низкогорье. Работа имеет как теоретическое, так и практическое значение для кардиологов, эндокринологов, ревматологов и других специальностей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кыргызской республики и за рубежом. Ведь все важные научные эксперименты везде и всегда вначале проводились и проводятся на животных, а затем экстраполировались и на человека. Научная новизна диссертации состоит в том, что получены новые данные о состоянии метаболизма сердечной мышцы при моделировании некроза миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью. Впервые в горном регионе доказано положительное влияние ЛП милдроната на биохимические показатели (липидный, углеводный и электролитный обмен), которые можно использовать в качестве диагностикумов при метаболизме и анализе морфологической структуры миокарда у животных с некрозом миокарда в разные сроки их пребывания в условиях высокогорья и последующей реабилитации в низкогорье. Это является важной информацией для тех, кто непосредственно связан с решением данной проблемы

В качестве квалификационных признаков диссертации предлагается:

1. Характер результатов диссертации

1.1. Новое решение задачи, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли знаний.

2. Уровень новизны результатов диссертации

2.1. Результаты являются новыми.

3. Ценность результатов диссертации

3.2. Высокая

4. Связь темы диссертации с плановыми исследованиями

4.3. Тема инициативная.

5. Уровень использования результатов диссертации, имеющей прикладное значение.

5.2. На межотраслевом уровне.

6. Рекомендации по расширенному использованию результатов диссертации, имеющей прикладное значение

6.1. Требуется расширенного использования

#### **4. Практическая значимость полученных результатов**

Научные результаты, полученные в кандидатской диссертации, дополняют и расширяют имеющиеся данные по диагностике и предотвращению ишемического поражения сердца и сосудов на разных этапах нахождения животных и человека на высокогорье в условиях гипоксии и последующей их реабилитации в низкогорье. В этом плане исполнитель убедительно продемонстрировала и показала возможность использования целого ряда биохимических тестов, с помощью которых можно своевременно диагностировать развитие и тяжесть некротических поражений миокарда, а также тканевой гипоксии у животных. Гистологическими исследованиями наглядно раскрыта глубина моделированного катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья и последующей реабилитации к низкогорью с помощью лечебного препарата милдроната. Нам представляется, что сегодня трудно предвосхитить дальнейшее развитие и адаптацию этих исследований на человека, способствующих снизить риски возникновения, возможности ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в горных регионах Кыргызстана и других странах.

На данном этапе научные результаты внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах общей и клинической биохимии КГМА им. И.К. Ахунбаева. Основные результаты исследований автора опубликованы в 10 научных статьях в том числе в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК КР.

## **5. Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и поставленной в ней цели и задачам исследования. Он хорошо иллюстрирован таблицами, диаграммами и фотографиями.

## **6. Замечания**

1. В разделе актуальности темы нет ссылок на ведущих ученых, исследующих проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.
2. В I главе (обзор литературы) не везде приведены ссылки на авторов важных исследований (стр. 18, 21, 26, 34, 36).
3. По нашему мнению имеются основания и это раскрыто исследованиями можно расширить разделы «Научная новизна» и «Практическая значимость», которые написаны довольно «скромно».
4. Следует обратить внимание на выводы, где желательно не просто констатировать динамику биохимических показателей в процессе опытов, а показать какие изменения в организме происходят в это время. К примеру, изменение лактата в сыворотке крови свидетельствует о нарушении снабжения легких, мозга, сердца и сосудов кислородом и развития соответствующих заболеваний. Можно сократить число выводов, поскольку решались лишь 4 задачи и выводов оказалось 9.

## **7. Предложения**

1. Постараться учесть замечания.
2. После апробации работы на диссертационном совете желательно разработать регламент использования наиболее эффективных биохимических тестов в широкой практической медицине и ветеринарии как диагностических маркеров начала, напряженности протекания и затухания патогенеза сердечно – сосудистых заболеваний.

## **8. Рекомендации**

Рекомендуется в качестве официальных оппонентов по диссертации:

1. Мурзахметову Майру Кабдраушевну, д.б.н., профессора кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки факультета Биологии и биотехнологии Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, шифр – 03.01.04 – биохимия;
2. Ахматова Айгуль Токтосуновна, к.б.н., доцента кафедры зоологии, физиологии человека и животных факультета биологии Кыргызского национального университета им. Ж. Баласагына, шифр 03.01.04.–биохимия;

Ведущая организация: Институт ботаники, физиологии и генетики растений Национальной академии наук Республики Таджикистан, лаборатория биотехнологии и молекулярной биологии и лаборатория биохимии фотосинтеза.

## 9. Заключение

В диссертации представлены важные научные исследования по диагностике и снижению протекания кардионекроза миокарда сердца в условиях высокогорья и последующей реабилитации животных к низкогорью. Показана глубина поражения миокарда некрозом и действие гипоксии на организм. Изучено влияние милдроната на восстановление сердечных поражений, выявлен и апробирован целый ряд биохимических тестов, как маркеров и диагностикумов сердечных заболеваний и кислородного голодания организма в условиях высокогорной гипоксии.

Установлено положительное влияние милдроната на липидный профиль организма, снижения просторогенных показателей, холестерина липопротеинов низкой плотности и тропонина.

Результаты исследований являются важной научной и информационной инициативой для дальнейшего их развития в ветеринарии и последующей экстраполяции на человека. Они будут полезны кардиологам, ревматологам, эндокринологам и клиницистам в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

## 9. Рекомендации

Эксперт диссертационного совета рассмотрев представленные исследования Таалайбековой М.Т. рекомендует диссертационному совету Д.03.20.607 при институте биотехнологии НАН КР принять диссертацию по теме «**Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламинным кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реабилитации к низкогорью**» на защиту на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Эксперт – Заведующий лабораторией биохимии  
института биотехнологии НАН КР,

доктор биологических наук, профессор



Быковченко Ю.Г



Ученый секретарь диссертационного совета

Д 0320607, д.б.н., проф., член-корреспондент НАН КР



Худайбергенова Б.М



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета Д 03.20.607 Жумабаевой Таасилкан Токтомаматовны, д.б.н., профессора, член-корреспондента НАН КР, при Институте биотехнологии Национальной Академии наук Кыргызской Республики и Институте горной физиологии и медицины Национальной Академии наук Кыргызской Республики по диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны на тему «Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадaptации к низкогорью», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

**1. Рассмотрев представленную соискателем Таалайбековой Мээрим Таалайбековной диссертацию пришла к следующему заключению:**

Представленная кандидатская диссертация по названию и содержанию выполненных исследований соответствует профилю диссертационного совета, по специальности 03.01.04 – биохимия, биологическим наукам.

В зависимости от поставленной цели и задачи на каждом из 4 этапов работы были проведены исследования:

- адаптивных сдвигов в организме человека и животных в горах и проблемы, связанные с перемещением их из гор в равнинные (низкогорные) условия;

- особенности течения экспериментального некроза миокарда при реадaptации животных к условиям высокогорья после пребывания в условиях высокогорья;

- влияние милдроната на динамику: ▪ уровня лактата и показателей электролитного состава крови, ▪ липидного спектра и показателей перекисного окисления липидов; ▪ липидного спектра плазмы крови у крыс с моделированным кардионекрозом на фоне применения милдроната в сравниваемых экспериментальных группах в условиях высокогорья, высокогорья и в процессе реадaptации;

- биомаркеры повреждения миокарда крыс в сравниваемых экспериментальных группах в условиях высокогорья и в разные периоды высокогорной адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната;

- морфологические изменения миокарда у крыс с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья и в разные периоды высокогорной

адаптации с последующей реадaptацией на фоне применения милдроната, что в полной мере отвечает паспорту специальности 03.01.04 – биохимия, биологическим наукам, в соответствии с пунктами 10, 13 паспорта специальности.

**2. Целью диссертации является** изучение биохимических показателей метаболизма и картину морфологических изменений миокарда на фоне применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией к низкогорью.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Исследованием уровня кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда – аспартатаминотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК), белка тропонина Т (ТрТ), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в крови у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

2. Определением фракции липопротеинов, холестерина, лактата и содержание ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  в крови животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.

3. Определением продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, каталаза) в крови животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

4. Изучением картины морфологических изменений миокарда у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Эксперименты проводились в условиях низкогорья в г. Бишкек, 760 м. над уровнем моря Межотраслевым Учебно-Научным Центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. (МУНЦ БМИ) и в условиях высокогорья на научной базе на перевале Туя-Ашу, 3200 м. над уровнем моря на 3-и и 30-е сутки после подъема экспериментальных животных в высокогорье и на 3-и, 7-е и 30-е сутки после спуска животных в условия низкогорья (г. Бишкек, 760 м. над уровнем моря).

*Предметом исследования* являлось течение катехоламинового некроза миокарда на фоне лечения милдронатом в разные периоды адаптации к высокогорью и в процессе реадaptации с целью обоснования целесообразности использования препарата в схемах медикаментозной терапии.

Белые беспородные лабораторные крысы-самцы в возрасте 3-4 месяцев массой 200 – 300 гр. служили в качестве *объекта исследования*. Экспериментальная часть работы была выполнена в весенне-летние периоды 2018 – 2020 гг. Выбранные объекты и предмет исследования диссертации полностью соответствуют цели и задачам диссертации.

*Для достижения поставленной цели и решения задач* диссертантом были использованы современные биохимические, фармакологические, морфологические и статистические методы научных исследований, которые соответствовали при решении задач исследования диссертации. Были использованы следующие современные аппаратуры с наличием сертификатов: количественное определение КФК – МВ фракции в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе CobasIntegra 400 plus (Roche, Германия), количественное определение концентрации АсАТ в сыворотке крови – проводилось на настольном биохимическом автоанализаторе «RESPONS 920», фирмы DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия.

Количественное определение концентрации тропонина I в крови и определение уровня БСЖК в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-360E (Mindray, Китай). Исследование гистологических препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Leica DM LS (Германия) при увеличении 200 и 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320 (Германия).

**Актуальность темы диссертации.** Изучение особенностей течения ССЗ при реадaptации к условиям низкогорья после пребывания в высокогорье и их фармакотерапия и фармакопрофилактика представляет значительный теоретический и практический интерес для здравоохранения Кыргызской Республики. Поскольку в условиях высокогорья в первую очередь от недостатка кислорода страдает сердечно-сосудистая система, представляется целесообразным изучить влияние милдроната на метаболизм миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры биохимии с курсом общей и биоорганической химии им. А.Дж. Джумалиева КГМА им. И.К. Ахунбаева «Влияние L- аргинина, L-карнитина

и милдроната на показатели метаболизма и гемостаза при экспериментальном некрозе миокарда у крыс в условиях средне- и высокогорья».

На основании проведенного анализа и обобщения имеющихся отечественных и зарубежных литературных данных можно заключить, что в Кыргызской Республике не проводились исследования по изучению особенностей действия мельдония в условиях высокогорья. Как известно, даже по поводу наиболее изученных ЛП периодически возникают дискуссии о соотношении польза/вред при применении их в клинической практике. Поэтому совершенно естественно, что для решения вопроса об эффективности и безопасности применения тех или иных недостаточно хорошо изученных лекарств необходимо проведение дополнительных исследований.

Приведенные литературные данные позволяют заключить, что в настоящее время целесообразность и эффективность метаболической терапии ССЗ с использованием миокардиальных цитопротекторов остаются предметом дискуссий, что и послужило обоснованием для проведения данного диссертационного исследования.

Поскольку в условиях высокогорья в первую очередь от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды страдает сердечно-сосудистая система и мельдоний широко используется для лечения ССЗ в КР, представляется целесообразным изучить влияние мельдония на метаболизм миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

На основании вышеизложенного можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным для решения задач фундаментальной науки в области биологии по специальности биохимия.

### **3. Научные результаты**

В работе представлены научно-обоснованные экспериментальные результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития биологической науки по специальности биохимия.

В диссертационной работе представлены:

- новые данные о состоянии метаболизма сердечной мышцы при экспериментальном некрозе миокарда у крыс в условиях средне - и высокогорья и при реадaptации к низкогорью;

- новые исследования резервных возможностей организма после возвращения в обычную среду обитания и физиологические характеристики

организма человека и животных после спуска в условия низкогорья имеет большое научно-теоретическое значение, поскольку может содержать ценные сведения, необходимые для разработки мер коррекции постадаптационных сдвигов.

3.1. Имеется новая трактовка проблемы положительного влияния милдроната на биохимические показатели метаболизма (липидный, углеводный и электролитный обмен) и морфологическую структуру миокарда у крыс с экспериментальным катехоламиновым некрозом в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией в низкогорье.

3.2. Достоверность научных результатов и объективность экспериментальных данных подтверждается способами сбора материалов, и использованием современных методов научных исследований, правильной аргументацией научных выводов и статистической достоверностью обработанных данных. 20% полученных данных (интактные группы в условиях низкогорья и высокогорья) обрабатывались при помощи персонального компьютера с использованием табличного редактора Excel 2016с пакетом анализа для Windows X.

Статистическую значимость (достоверность) различий по количественным переменным определяли путем вычисления  $t$  – критерия Стьюдента при параметрическом распределении данных. Изменения считались статистически значимыми (достоверными) при  $p \leq 0,05$  [Гублер, Е. В.] 80% полученных данных (группы экспериментальных животных с моделированным некрозом миокарда и группы с применением милдроната в условиях высокогорья и при реадaptации) обрабатывались при помощи программы SPSS16.0. [Воронин Г. Л.].

3.3. В диссертационной работе: - впервые приводятся новые данные, которые могут обогащать существующие научные теории о состоянии метаболизма сердечной мышцы при экспериментальном некрозе миокарда у крыс в условиях средне – и высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

- выявленное положительное влияние милдроната на биохимические показатели метаболизма (липидный, углеводный и электролитный обмен) и морфологическую структуру миокарда у крыс с экспериментальным катехоламиновым некрозом в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией в низкогорье.

- новые данные дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по фармакодинамике милдроната.

3.4 Диссертационная работа по квалификационному признаку соответствует 1.1. Новое решение задачи, имеющей существенное значение для биологических наук, по специальности "биохимия"

4. Практическая значимость полученных результатов: научные результаты, полученные в кандидатской диссертации, были реализованы в отрасли кардиологии для профилактики и лечения больных: для коррекции медикаментозных подходов лечения патологии сердца в клинической высокогорной медицине дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по фармакодинамике милдроната. Теоретические положения настоящей работы обосновывают особенности течения модельной патологии и возможности использования милдроната для лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье (реадаптации).

Полученные научные данные внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах общей и клинической биохимии КГМА им. И.К. Ахунбаева в качестве информационного материала.

- Полученные данные по оценке эффективности препарата метаболического действия – «Милдронат», будут использоваться в основной профессиональной программе клинической ординатуры по специальности: КЛД (учебная программа КПВ, тема: «Клиническая лабораторная диагностика факторов стимуляции физиологических функций. Проблема допинга») на кафедре биохимии КГМА им. И.К. Ахунбаева в качестве информационного материала.

Внедрение материалов диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны позволило:

- улучшить качество лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека - и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье;

- корректировать медикаментозные лечения патологии сердца в клинической высокогорной медицине ;

- дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по фармакодинамике милдроната

5. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Замечания: существенных замечаний нет, кроме тех небрежностей при оформлении диссертации, которые вполне могут исправить.

7. Предложения: Привести эффективность реализации результатов работы на практике в отрасль кардиологии для профилактики и лечения

6. Замечания: существенных замечаний нет, кроме тех небрежностей при оформлении диссертации, которые вполне могут исправить.

7. Предложения: Привести эффективности реализации результатов работы на практике в отрасль кардиологии для профилактики и лечения больных, предлагаемую схему коррекции медикаментозного подхода лечения милдроната патологии сердца в клинической высокогорной медицине.

9. Заключение: Диссертационная работа Таалайбековой М.Т. на соискание учёной степени кандидата биологических наук соответствует критериям пункта «Положения о порядке присуждения ученых степеней» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия и является завершённой научно-исследовательской работой на актуальную тему, выполненную автором самостоятельно и имеющую научное и практическое значение в области биохимии медицины. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету принять диссертационную работу Таалайбековой М.Т. к защите в диссертационном совете Д 03.20.607 при Институте биотехнологии Национальной Академии наук Кыргызской Республики и Института горной физиологии и медицины Национальной Академии наук Кыргызской Республики.

Эксперт

Член.корр НАН КР, проф. д.б.н.

Жумабаева Т. Т.

Дата

10.02.22

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета Д 03.20.607.



Курашбекова  
Б. М.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мурзахметовой Майры Кабдраушевны д.б.н., профессора - эксперта диссертационного совета Д 03.20.607 при Институте биотехнологии Национальной Академии наук Кыргызской Республики по диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны на тему «Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадaptации к низкогорью» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Рассмотрев представленную соискателем Таалайбековой Мээрим Таалайбековны диссертацию пришла к следующему заключению:

**1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите**

Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю диссертационного совета, по специальности 03.01.04 – биохимия, биологические науки.

В работе проводится исследование биохимических показателей метаболизма и картины морфологических изменений миокарда на фоне применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией к низкогорью, что в полной мере отвечает паспорту специальности: 03.01.04 – биохимия.

**2. Целью диссертации** является изучение биохимических показателей метаболизма и картины морфологических изменений миокарда на фоне применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией к низкогорью.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Исследовать уровни кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда - аспартатамнотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК), белка тропонина Т (ТрТ), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в крови у животных до и после моделирования некроза миокарда и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

2. Определить фракции липопротеинов, холестерина, лактата и



содержание ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  в крови животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.

3. Определить продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, каталаза) в крови животных до и после моделирования некроза миокарда и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

4. Изучить картины морфологических изменений миокарда у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Эксперименты проводились в условиях низкогорья в г. Бишкек, 760 м над уровнем моря в межотраслевом учебно-научном центре биомедицинских исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (МУНЦ БМИ) и в условиях высокогорья на научной базе на перевале Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря на 3-и и 30-е сутки после подъема экспериментальных животных в высокогорье и на 3-и, 7-е и 30-е сутки после спуска животных в условия низкогорья (г. Бишкек, 760 м над уровнем моря).

Предметом исследования являлось течение катехоламинового некроза миокарда на фоне лечения милдронатом в разные периоды адаптации к высокогорью и в процессе реадaptации с целью обоснования целесообразности использования препарата в схемах медикаментозной терапии.

Белые беспородные лабораторные крысы-самцы в возрасте 3-4 месяцев массой 200-300 г служили в качестве объекта исследования. Экспериментальная часть работы была выполнена в весенне-летние периоды 2018–2020 г.г. Выбранные объекты и предмет исследования диссертации полностью соответствуют цели и задачам диссертации.

Для достижения поставленной цели и решения задач Таалайбековой М.Т. были использованы современные биохимические, фармакологические, морфологические и статистические методы научных исследований, которые соответствовали решению задач исследования диссертации.

Были использованы следующие современное оборудование с наличием сертификатов: биохимические анализаторы CobasIntegra 400 plus (Roche, Германия), «RESPONS 920», фирмы DiaSysDiagnosticSystemsGmbH, Германия, Mindray BS-360E (Mindray, Китай), светооптический микроскоп Leica DM LS (Германия) при увеличении 200 и 400 (микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320 (Германия)).

Статистическая обработка 20% полученных данных (интактные группы в условиях низкогорья; интактные группы в условиях высокогорья) при помощи персонального компьютера с использованием табличного

проводилась редактора Excel 2016 с пакетом анализа для Windows X.

Статистическую значимость (достоверность) различий по количественным переменным определяли путем вычисления  $t$ -критерия Стьюдента при параметрическом распределении данных. Изменения считались статистически значимыми (достоверными) при  $p \leq 0,05$  [Гублер, Е. В.]. 80% полученных данных (группы экспериментальных животных с моделированным некрозом миокарда и группы с применением милдроната в условиях высокогорья и при реадaptации) проводили при помощи программы SPSS16.0. [Воронин Г. Л.].

Актуальность темы диссертации: изучение особенностей течения ССЗ при реадaptации к условиям низкогорья после пребывания в высокогорье и их фармакотерапия и фармакопрофилактика представляет значительный теоретический и практический интерес для здравоохранения Кыргызской Республики. Поскольку в условиях высокогорья в первую очередь от недостатка страдает сердечно-сосудистая система, представляется целесообразным изучить влияние милдроната на метаболизм миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации:

На основании вышеизложенного можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и определяет необходимость разработки соответствующих мер по предупреждению нежелательного воздействия факторов высокогорья и обеспечения быстрой реадaptации организма к условиям привычного обитания. Одним из таких подходов является метод фармакологической поддержки метаболизма миокарда в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью.

### **3. Научные результаты**

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития биологической науки по специальности «Биохимия».

3.1. Имеются новые научные данные о положительном действии милдроната на биохимические показатели метаболизма (липидный, углеводный и электролитный обмен) и морфологическую структуру миокарда у крыс с экспериментальным катехоламиновым некрозом в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptацией в низкогорье.

3.2. Достоверность научных результатов подтверждается способами сбора материалов, современными методами исследования биохимических показателей метаболизма и морфологических изменений, правильной

аргументацией научных выводов и статистической достоверностью полученных результатов:

3.3. В диссертационной работе впервые приводятся новые результаты, которые могут дополнять и расширять имеющиеся научные данные по фармакодинамике милдроната.

3.4 Диссертационная работа по квалификационному признаку соответствует биологическим наукам по специальности "биохимия"

#### **4. Практическая значимость полученных результатов**

Научные результаты, полученные в кандидатской диссертации, были реализованы:

Полученные данные по оценке эффективности препарата метаболического действия – «Милдронат» используются в основной профессиональной программе клинической ординатуры по специальности: КЛД (учебная программа КПВ, тема: «Клиническая лабораторная диагностика факторов стимуляции физиологических функций. Проблема допинга») на кафедре биохимии КГМА им. И.К. Ахунбаева в качестве информационного материала.

Внедрение материалов диссертации Таалайбековой Мээрим Таалайбековны позволило:

- улучшить качество лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье;

- дополнять способы медикаментозного лечения патологий сердца в клинической высокогорной медицине;

- дополняют и расширяют имеющиеся научные данные по воздействию милдроната на миокард на уровне клетки.

#### **5. Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования, отличается четкой и логичной структурой, основанной на использовании широкого спектра литературных источников, убедительно отражает личный вклад автора в развитие данного направления научной мысли, изложена стилистически грамотным языком, иллюстрирован таблицами и рисунками.

#### **6. Замечания:**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Таалайбековой М.Т. на тему «Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадаптации к низкогорью» на соискание ученой степени кандидата биологических наук нет.

### 7. Предложения:

В качестве оппонента предлагаю к.б.н., доцента КНУ им. Ж.Баласагына Ахматову Айгуль Токтосуновну.

### 8. Рекомендации:

Расширить сферу своих научных исследований и в дальнейшем изучить особенности действия лекарственных средств из других фармакологических групп при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях разных высот.

**9. Заключение:** Полученные в диссертации результаты являются решением важной задачи, которая состоит в изучении применения милдроната у крыс с катехоламиновым некрозом миокарда в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадaptации к низкогорью. Впервые выявлено положительное влияние милдроната на биохимические показатели метаболизма (липидный, углеводный и электролитный обмен) и морфологическую структуру миокарда у крыс, что дает возможность использования милдроната для лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье.

**10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.20.607 при Институте биотехнологии Национальной Академии наук Кыргызской Республики и Института горной физиологии и медицины Национальной Академии наук Кыргызской Республики принять диссертацию Таалайбековой М.Т. на тему «Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадaptации к низкогорью» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия**

Эксперт Мурзахметова М.К. Мурзахметова М.К.

*Торшиса жекерта берси*

*Ученый секретарь  
диссертационного  
совета*



*Журашбертенова Б.М.  
07.02.2022*