

**Заключение диссертационного совета 21.2.060.02,  
созданного на базе  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 01 марта 2024 г. № 82

О присуждении Звягиной Валентине Ивановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального дефицита NO (II) и гипергомоцистеинемии» по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) принята к защите 10 ноября 2023 года (протокол заседания № 72) диссертационным советом 21.2.060.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 1142/нк от 23.09.2015).

Соискатель Звягина Валентина Ивановна, 08 октября 1966 года рождения.

В 1990 году окончила Рязанский медицинский институт имени академика И.П. Павлова по специальности «фармация».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Взаимодействие андрогенов и карнитина в регуляции активности ферментов лизосом и цикла ди- и трикарбоновых кислот в мужских добавочных половых железах крыс» по специальности «Биохимия» защитила в 1999 году в диссертационном совете, созданном на базе Рязанского государственного

медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Работает на кафедре биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности доцента.

Диссертация выполнена на кафедре биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор биологических наук Шумаев Константин Борисович, Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», лаборатория биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии имени А.Н. Баха, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Синицкий Антон Иванович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории;

Терехина Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биологической химии;

Котова Юлия Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Викторией Васильевной Шумянцева, доктором биологических наук, профессором, профессором кафедры биохимии медико-биологического факультета, указала, что диссертационная работа Звягиной Валентины Ивановны является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, а именно, исследована роль L-карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального изменения синтеза NO и повышенного содержания гомоцистеина, изучены механизмы изменения митохондриальной активности, разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, касающееся протективной роли L-карнитина, способствующей поддержанию уровня метаболитов NO в условиях модели L-NAME-опосредованного дефицита NO и гипергомоцистеинемии, вызванной метиониновой нагрузкой.

Соискатель имеет 100 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 40 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 14 работ, 7 из которых в журналах, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Общий объем опубликованных работ 14,06 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Медведев, Д.В. Изучение окислительных процессов в ткани сердца крыс при моделировании дефицита оксида азота / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т.28, № 2. – С. 92-96.
2. Медведев, Д.В. Воздействие донора оксида азота (II) L-аргинина на

активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота / Д.В. Медведев, В.И. Звягина, Э.С. Бельских, Д.В. Фрольцов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 8 – С. 1087-1091.

3. Медведев, Д.В. Способ моделирования тяжелой формы гипергомоцистеинемии у крыс / Д.В. Медведев, В.И. Звягина, М.А. Фомина // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2014. – № 4. – С. 42-46.

4. Медведев, Д.В. Метаболизм митохондрий клеток сердца при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 2-4 – С. 734-739.

5. Звягина, В.И. Влияние карнитина хлорида на функциональное состояние митохондрий в условиях дефицита синтеза оксида азота (II) / В.И. Звягина, Д.В. Медведев, Э.С. Бельских, О.М. Урясьев // *Пермский медицинский журнал*. – 2015. – Т.32, №3. – С. 108-114.

6. Звягина, В.И. Изучение функционального состояния митохондрий придатка яичка крыс в условиях изменения синтеза оксида азота (II) / В.И. Звягина, Д.В. Медведев, Э.С. Бельских, Н.А. Головач // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т.96, №5. – С. 814-818.

7. Медведев, Д.В. Изучение дисфункции митохондрий кардиомиоцитов в условиях гипергомоцистеинемии и дефицита оксида азота. / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т.96, №5. – С. 837-843.

8. Медведев, Д.В. Изучение биохимических механизмов развития дисфункции митохондрий гепатоцитов при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Вопросы питания*. – 2016. – №1. – С. 29-35.

9. Медведев, Д.В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т.12, №1. – С. 52-57.

10. Звягина, В.И. Биохимические изменения, возникающие в митохондриях придатка яичка крыс на фоне назначения карнитина хлорида, при

экспериментальной гипергомоцистеинемии / В.И. Звягина, Д.В. Медведев, Э.С. Бельских // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. – 2017. – Т.27, №3. – С. 344-350.

11. Влияние карнитина хлорида на митохондрии сердца крыс при моделировании гипергомоцистеинемии / В.И. Звягина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - №1. – С. 78-81 (соавт. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Медведев Д.В., Киселева В.А., Твердова Л.В.)

12. Звягина, В.И. Карнитина хлорид снижает степень выраженности экспериментальной гипергомоцистеинемии и способствует утилизации лактата митохондриальной фракцией эпидидимиса крыс / В.И. Звягина, Э.С. Бельских // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67, вып. 4. – С. 338-346.

13. Протективные эффекты L-аргинина на митохондрии эпидидимиса крыс при гипергомоцистеинемии, вызванной длительной метиониновой нагрузкой / В.И. Звягина [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2022. – №4. – С. 457-470 (соавт. Шумаев К.Б., Бельских Э.С., Урясьев О.М., Ахмедова С.Р., Марсянова Ю.А., Шитикова А.М., Сучкова О.Н.).

14. Zvyagina, V.I. Comparative assessment of the functional activity of rat epididymal mitochondria in oxidative stress induced by hyperhomocysteinemia and L-NAME administration / V.I. Zvyagina, E.S. Belskikh // Journal of evolutionary biochemistry and physiology. – 2022. – Т.58, №2. – P. 364-379.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» за подписью профессора кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин, доктора медицинских наук Сейфаддин Гашим оглы Марданлы;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП, доктора медицинских наук, профессора Бутолина Евгения Германовича;

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» за подписью профессора кафедры биологической химии, доктора медицинских наук, профессора Камилова Феликса Хусаиновича;

Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека за подписью руководителя отдела микробиологии, доктора медицинских наук, профессора Миронова Андрея Юрьевича;

Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора за подписью ведущего научного сотрудника отдела информационных технологий, доктора медицинских наук, доцента Ротанова Сергея Владимировича.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области изучения витаминов и витаминоподобных веществ, окислительного стресса и свободно-радикальной патологии, наличием научных публикаций в области проведенного диссертационного исследования и их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выявлено, что подавление генерации NO ведет к снижению общего и свободного карнитина в большей степени в сыворотке крови, цитоплазме клеток и в меньшей степени митохондриях исследуемых органов крыс; введение L-аргинина совместно с L-NAME предупреждает снижение эндогенного уровня общего карнитина в сыворотке крови, цитоплазме и митохондриях в клетках исследуемых органов, что более выражено на фоне использования L-NAME в дозе 200 мг/кг;

установлен ранее неизвестный феномен показывающий, что введение

карнитина хлорида в условиях экспериментального дефицита NO приводит к повышению уровня лактата в митохондриях некоторых органов, что несколько меняет имеющееся мнение о лактате как тупиковом пути метаболизма;

показано, что экзогенный L-карнитин уменьшает дефицит синтеза NO при совместном введении с L-NAME и предотвращает истощение резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков митохондрий сердца и хвоста эпидидимиса, однако, значимо не влияет на суммарное изменение окислительной модификации белков;

выявлено, что гипергомоцистеинемия опосредованная метиониновой нагрузкой приводит к снижению концентрации метаболитов NO как в сыворотке крови, так и в митохондриях исследуемых органов. Экспериментальная гипергомоцистеинемия сопровождается повышением уровня окислительно модифицированных белков с сопутствующим увеличением активности СОД в митохондриях сердца, печени, головки и хвоста эпидидимиса крыс;

получены новые данные о возможности L-аргинина уменьшать степень выраженности гипергомоцистеинемии и корректировать вызванное индукторами окислительного стресса нарастание содержания окислительно модифицированных белков митохондрий;

обнаружено, что при тяжелой форме гипергомоцистеинемии происходит значительное снижение уровня общего, свободного и связанного карнитина во всех исследуемых фракциях и органах;

описана цитопротекторная роль L-карнитина, способствующая как поддержанию уровня метаболитов NO в условиях модели L-NAME-опосредованного дефицита NO и гипергомоцистеинемии, так и снижению содержания гомоцистеина в модели гипергомоцистеинемии, вызванной метиониновой нагрузкой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

выявленные в исследовании схожие паттерны изменений активности митохондриальных ферментов и содержания карнитина, лактата и окислительно-модифицированных белков под действием неселективного ингибитора NO-синтаз

L-NAME и гомоцистеина позволяют предположить, что изменение метаболизма NO создает предпосылки для нарушения редокс-регуляции митохондрий различных тканей;

доказано наличие положительной корреляционной взаимосвязи между уровнем метаболитов NO и содержанием общего, свободного и связанного карнитина в сыворотке крови, митохондриях и цитоплазме отдельных органов, а также отрицательной корреляционной связи - между концентрацией гомоцистеина и общего карнитина в сыворотке крови, митохондриях исследуемых органов;

изложены механизмы протекторного действия L-карнитина, заключающиеся в выведении токсичных интермедиатов метаболизма метионина и неселективного ингибитора NO-синтаз L-N<sup>ω</sup>-нитроаргинина метилового эфира (L-NAME);

изучена адаптивная роль L-аргинина, способного уменьшать повышенный уровень гомоцистеина, опосредованный длительным введением метионина в высокой дозе, и проявлять антиоксидантные свойства, уменьшая выраженность окислительного дистресса;

выявлены убедительные предпосылки для изучения возможности использования L-карнитина в качестве терапевтического средства, при состояниях, связанных с развитием вторичной митохондриальной дисфункции, ассоциированной с дефицитом синтеза NO (II).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана модель метиониновой нагрузки у крыс, которая может быть предложена для изучения токсических эффектов повышенного уровня гомоцистеина и возможностей их коррекции;

обнаруженное снижение уровня эндогенного L-карнитина в изучаемых экспериментальных моделях позволяет рекомендовать оценку уровня общего L-карнитина сыворотки крови для выявления его дефицита при патологических состояниях и заболеваниях, сопровождающихся дефицитом выработки NO (II);

разработаны рекомендации по возможной коррекции дефицита L-карнитина

при патологических состояниях и заболеваниях, сопровождающихся дефицитом выработки NO (II).

Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в работе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», а также внедрены в производство ЗАО «ЭКОлаб».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта;

использованы сравнения авторских данных с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации;

выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Личное участие автора заключалось в анализе современной литературы по изучаемой проблеме, планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, методической организации при проведении исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. В качестве соавтора приняла участие в модификации способа моделирования гипергомоцистеинемии. Самостоятельно участвовала в проведении экспериментальной части работы, в сборе первичной информации по исследованию, во внесении полученной

