

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.318.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22 марта 2023 года № 104

О присуждении Шрамко Юлиане Ивановне, гражданке Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 14 декабря 2022 г., протокол № 95, диссертационным советом 24.2.318.01, созданным на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4), действующим на основании приказа Министерства образования и науки Российской Федерации № 1141/нк от 23.09.2015 г., приказа №535/нк от 16.05.2018 г., приказа №851 от 24.09.2019 г., приказа №1818 от 20.12.2022 г. совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Соискатель Шрамко Юлиана Ивановна, 29 июля 1967 года рождения, в 1990 году окончила Крымский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт по специальности «Педиатрия». С 1990 года по 1991 год проходила обучение в интернатуре по специальности «Педиатрия» на базе Кубанского медицинского института имени Красной Армии. В 1991 году поступила в аспирантуру при кафедре нормальной физиологии Крымского ордена Трудового

Красного Знамени медицинского института, после окончания которой в 1995 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук: «Функциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов легких при воздействии различных доз ксенобиотиков», по специальности 03.00.13. «Физиология человека и животных» в диссертационном совете К20.02.02. созданном на базе Симферопольского государственного университета им. М.В. Фрунзе. С 2012 года и по настоящее время Ю.И. Шрамко работает в должности доцента кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Диссертация выполнена на кафедре общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук **Кубышкин Анатолий Владимирович**, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Медведев Олег Стефанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Зима Анастасия Павловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург) – в своем положительном отзыве, подписанном Конради Александрой Олеговной, доктором медицинских наук, академиком РАН, профессором, заместителем Генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» указала, что диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. «Патологическая физиология», является самостоятельно выполненной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – установление роли провоспалительных механизмов и генетических особенностей в патогенезе метаболических и структурных нарушений при развитии метаболического синдрома и обоснование возможности использования продуктов, насыщенных полифенолами, для профилактики и коррекции его развития. По своей актуальности, научной новизне, объему проведённых исследований и практическому значению полученных результатов диссертация Шрамко Ю.И. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г.

№335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Соискатель имеет 49 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 26 работ, из них в специализированных научных журналах списка ВАК – 11 работ, 9 публикаций – в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Scopus и Web of Science. Публикации соответствуют теме диссертационного исследования, в них изложены основные положения выполненной диссертационной работы, общий объем публикаций составляет 55 печатных листов, личный вклад автора составляет 46,5 печатных листов.

Наиболее значимые научные работы:

1. Association between Adiponectin and Leptin Receptor Genetic Polymorphisms and Clinical Manifestations of Metabolic Syndrome / Iuliana I. Shramko, Elizaveta S. Ageeva, Konstantin D. Maliy, Irina N. Repinskaya, Cyrill O. Tarimov, Iryna I. Fomochkina, Anatolii V. Kubishkin, Olga V. Ostapenko, Anna K. Gurtovaya, Suman Shekhar // Journal of Diabetes Research. – 2022. – <https://doi.org/10.1155/2022/9881422>
2. Polymorphism in Adiponectin and Adiponectin Receptor Genes in Diabetes Mellitus Pathogenesis / I. Shramko, E. Ageeva, E. Krutikov, K. Maliy, I. Repinskaya, I. Fomochkina, A. Kubishkin, A. Gurtovaya, C. Tarimov, S. Shekhar // Pathophysiology. – 2022. – Vol. 29. – P. 81–91. – <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29010008>
3. The role of dysmetabolic mechanisms in the development of neurodegenerative processes in an experimental metabolic-cognitive syndrome model / V. I. Petrenko, A. A. Shevandova, A. V. Kubyshkin, I.I. Fomochkina, Yu.I. Shramko, T.P. Makalish, Yu.A. Ogay, D.R. Khusainov // Medical News of North Caucasus. – 2021. – Vol. 16, N 2. – P. 187–190
4. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме / К. О. Таримов, М. В. Субботкин, А. А. Куланова, В. И. Петренко, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, Т. П. Макалиш, Е. Ю. Зяблицкая, Ю. И. Шрамко // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, N 2. – С. 208–219.

5. Использование продуктов природного происхождения для коррекции абдоминального ожирения при экспериментальном метаболическом синдроме / А. В. Кубышкин, Ю. И. Шрамко, Е. Ю. Зяблицкая, В. И. Петренко, Н. А. Иващенко, К. О. Таримов, И. В. Черноусова, Ю. А. Огай // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, N 4. – С. 563–566.
6. Особенности продукции активных форм кислорода и антиоксидантов при экспериментальном метаболическом синдроме и его коррекции полифенолами винограда / Ю. И. Шрамко, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, Л.Л. Алиев, Д. В. Чегодарь, Ю. А. Огай, И. В. Черноусова, С. В. Литвинова, К. О. Таримов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – N 4. – С. 103–113.
7. Патогенетическая коррекция оксидативного стресса природными концентратами полифенолов / А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, Ю. И. Шрамко, Л.Л. Алиев, Ю.А. Огай, И. В. Черноусова, Г.П. Зайцев, А.В. Алехнович, Д.В. Чегодарь, В.И. Петренко // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2019. – Т. 1, N 2. – С. 54–61.
8. Biological effects of grape polyphenols processing products in experimental metabolic syndrome / A. V. Kubyshkin, I. I. Fomochkina, Y. A. Ogai Y. I. Shramko, L.L. Aliev, D.V. Chegodar, I. V. Chernousova // Russian Open Medical Journal. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 405.
9. Исследование антиоксидантной активности крымских полифенольных концентратов биоллюминесцентным методом / А. М. Кацев, Ю. И. Шрамко, В. И. Петренко, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина, А. С. Кучеренко, В. Е. Мосолкова, И. В. Черноусова // Магарац. Виноградарство и виноделие. – 2018. – Т. 20, N 4(106). – С. 83–85.
10. Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда / Ю. И. Шрамко, А. В. Кубышкин, А. А. Давыдова, И. И. Фомочкина, Л. Л. Алиев, Д. В. Чегодарь // Патогенез. – 2017. – Т. 15, N 4. – С. 43–48.

Методические рекомендации и авторские свидетельства

1. Применение энотерапии с использованием насыщенными полифенолами

винограда продуктов в комплексном санаторно-курортном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией: методические рекомендации / А. В. Кубышкин, Ю. И. Шрамко, И. И. Фомочкина, Ю. А. Огай, И. В. Черноусова, Г. П. Зайцев, В. С. Борисюк, В. С. Стоянов. – Симферополь. 2019. – 24 с.

2. Патент № 2763478 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/573. Способ оценки оксидативного стресса при метаболическом синдроме: № 2021103910 : заявл. 16.02.2021 : опубл. 29.12.2021 / Шрамко Ю. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Таримов К. О.; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского". – 9 с.

Монографии:

1. Polyphenols of red grape wines and alcohol-free food concentrates in rehabilitation technologies / A. Kubyshkin, Yu. Ogai, I. Fomochkina I. Chernousova, G. Zaitsev, Yu. I. Shramko.// Polyphenols: Open access peer-reviewed edited volume. – London: IntechOpen, 2018. – P. 99–120. –<https://doi.org/10.5772/intechopen.76655>

На автореферат поступили отзывы от:

1. Черешнева Валерия Александровича, доктора медицинских наук, академика РАН, профессора, научного руководителя Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

2. Сергеевой Екатерины Юрьевны, доктора биологических наук, профессора кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

3. Яковлева Михаила Юрьевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией системной эндотоксинемии и шока, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

4. Щетинина Евгения Вячеславовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

5. Петровой Пальмиры Георгиевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный Федеральный университет имени М.К. Аммосова». Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

6. Осикова Михаила Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии, ведущего научного сотрудника научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный. Замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются признанными учеными данных отраслей медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://cfuv.ru/>

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем физиологических, гистологических и молекулярных исследований **разработана** научная концепция, позволившая выявить качественно новые закономерности развития метаболического синдрома. Проанализированы изменения в тканях печени, почек, миокарда и жировой ткани, а также в антиоксидантном статусе и балансе «протеолитические ферменты-ингибиторы» лабораторных белых крыс в экспериментальной модели метаболического синдрома. **Получены** данные,

характеризующие закономерности изменений в механизмах внутриклеточного метаболизма жирных кислот и обмена в висцеральных адипоцитах, свидетельствующие об инициации инсулинорезистентности и ассоциированного воспаления, активации перекисного окисления липидов, нарушений кровообращения, дистрофии и атрофии в органах-мишенях.

На клиническом материале **доказана** ассоциация генотипа GG полиморфизма - 2548 A/G (rs7799039) гена лептина с артериальной гипертензией, генотипа GG полиморфизма G (276) T (rs1501299) гена *ADIPOQ* – с гипергликемией, генотипа GT полиморфизма +45 T/G (rs2275737) Q гена *ADIPOR1* – с повышением гликированного гемоглобина, генотипа CC полиморфизма rs 2275738 гена *ADIPOR1* с гиперхолестеринемией, генотипа GA + 795 G/A (rs16928751) гена *ADIPOR2* – с высоким ИМТ, генотипа GG полиморфизма rs16928751 гена *ADIPOR2* – взаимосвязь между нормальными показателями холестерина и диастолического АД. На основании анализа выявленных изменений в эксперименте и клинике **установлена** патогенетическая роль нарушения сиртуинового механизма в развитии метаболического синдрома.

На основании исследований роли полиморфных маркеров в патогенезе метаболического синдрома и эффектов полифенольных продуктов у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями метаболического синдрома **разработаны** практические рекомендации по использованию полифенольных продуктов переработки винограда в практике санаторно-курортного лечения гемодинамических осложнений метаболического синдрома в виде алгоритма, оптимизирующего стратегии терапии и профилактики метаболического синдрома на основании определения психосоматических характеристик пациента и присутствия полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что результаты проведенных исследований значительно расширяют представления о патогенезе метаболического синдрома на фруктозной модели. **Доказано**, что использование 2,5 % раствора фруктозы в течение 12 недель вызывало появление основных признаков метаболического синдрома: абдоминального ожирения, гипергликемии и

дислипидемии, дистрофических и атрофических явлений в органах-мишенях и нарушения про- и антиоксидантного баланса в крови. **Изучены** патогенетические механизмы нарушений внутриклеточного метаболизма жирных кислот и обмена в висцеральной адипоцитах при метаболическом синдроме, проявляющиеся в дислипидемии, ассоциированной с угнетением механизмов антирадикальной защиты и повышением концентрации маркеров острой фазы воспаления; **раскрыты** взаимосвязи между концентрацией полифенолов в полифенольных продуктах переработки винограда и морфофункциональными и биохимическими показателями при моделированном метаболическом синдроме; **показана** достоверность биотеста на люминесцентных тест-бактериях *Photobacterium leiognath Sh1 in vitro* для оценки антиоксидантной активности виноградных концентратов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что новые данные, положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в работе, являются концептуальной основой для оптимизации технологий санаторно-курортного лечения МС и его гемодинамических осложнений. Новизна предложенной технологии подтверждена патентами на изобретение № 2763478 от 29.12.2021г. и № 2790237 от 15.02.2023 г. Полученные результаты внедрены в клиническую лабораторную диагностику и могут служить основой для дальнейшего изучения патогенеза метаболического синдрома. **Предложен расчет индекса оценки оксидативного стресса**, как коэффициента перекисного окисления липидов (ПОЛк), (отношение каталазной активности к концентрации ТБК-активных продуктов), и коэффициента антиоксидантной активности (АОк) (отношение содержания церулоплазмина к каталазной активности).

Разработанный патогенетически обоснованный алгоритм ампелотерапии подтвердил свою эффективность в клинике. Результаты внедрены как в образовательную деятельность кафедр Общей и клинической патофизиологии, Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, и Внутренней медицины №1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», так и в практическое здравоохранение, а именно в диагностическую работу ООО «Медэксперт».

Оценка достоверности результатов исследования **выявила**, что все данные получены на сертифицированном оборудовании с применением современных методов биохимических, морфологических и молекулярных исследований, обработаны с использованием методов вариационной статистики, непараметрического Т-критерия Вилкоксона и U-критерия Манн-Уитни. **Установлены** общие закономерности развития комплекса биохимических, провоспалительных и иммунных механизмов, образующих ряд замкнутых циклов патогенеза при развитии метаболического синдрома.

Личный вклад соискателя Шрамко Юлианы Ивановны состоит в самостоятельном выполнении основных этапов научного исследования. Диссертантом проведены эксперименты по моделированию метаболического синдрома и комплексному исследованию показателей лабораторных животных и морфологии тканей и органов. Также автором самостоятельно выполнено наблюдение за состоянием пациентов. Самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и описание полученных результатов. В соавторстве подготовлены научные публикации и заявка на выдачу патентов на изобретение.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы, касающиеся преимущественно клинической части работы: В чем состоит новизна предложенных Вами рекомендаций в использовании полифенольных продуктов переработки винограда в практике санаторно-курортного лечения гемодинамических осложнений метаболического синдрома? Почему Вы изучали только перечисленные генетические полиморфизмы? Имеют ли они такое же патогенетическое значение для развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа в других популяциях?

Отвечая на них, соискатель Шрамко Ю.И. пояснила, что новизна состоит в том, что предлагается усовершенствованный вариант ампело- и энотерапии в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и ГБ), дополненный приемом продуктов переработки красного винограда с высоким содержанием полифенолов. Также впервые алгоритм определения варианта ампело- и энотерапии, воспроизводящий оптимальный

подход к выбору препарата с высоким содержанием полифенолов на основании определения психосоматических характеристик пациента, выполненного квалифицированными врачами учреждений санаторно-курортного профиля.

Также Шрамко Ю.И. ответила, что выбор изучаемых вариантов полиморфизмов был обусловлен данными различных метаанализов, указывающими на связь указанных полиморфизмов с ключевыми симптомами и последствиями СД2 и МС. Перечисленные генетические полиморфизмы имеют сходное патогенетическое значение в различных популяциях, в связи с чем мы также изучали данные полиморфные варианты генов. В то же время, установлены особенности ассоциации изученных полиморфизмов, такие как генотип GG гена ADIPOQ (rs2241766) (ассоциация данного генотипа с повышением диастолического АД), генотип GA полиморфизма G (-2548) A гена лептина (rs7799039) (ассоциировался с гипергликемией и гиперхолестеринемией), генотип TG полиморфизма rs2275737 гена ADIPOR1 и генотип CC полиморфизма rs 2275738 гена ADIPOR1 (ассоциировались с повышением гликированного гемоглобина и гиперхолестеринемией соответственно).

На заседании 22 марта 2023 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов» представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. «Патологическая физиология» (медицинские науки), является научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по установлению роли провоспалительных механизмов и генетических особенностей в патогенезе метаболических и структурных нарушений при развитии метаболического синдрома и обоснованию возможности использования продуктов, насыщенных полифенолами, для профилактики и коррекции его развития. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведённых исследований, а также достоверности

полученных результатов диссертация Шрамко Ю.И. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к докторским диссертациям, и принял решение: за новые научно обоснованные разработки, имеющие существенное значение для развития страны и решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующих отраслей знаний, присудить Шрамко Юлиане Ивановне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3.3.3 Патологическая физиология), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» – 15 человек, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Заключение диссертационного совета подготовили:

доктор медицинских наук, доцент

Агеева Елизавета Сергеевна

доктор медицинских наук, доцент

Сатаева Татьяна Павловна

доктор медицинских наук. профессор

Харченко Владимир Захарович

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.2.318.01
доктор медицинских наук, профессор



Мороз
Геннадий Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.01
доктор медицинских наук, доцент

Зяблицкая
Евгения Юрьевна

23 марта 2023 года