

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Микашинович Зои Ивановны на диссертационную работу Попова Константина Андреевича «Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени и способы их метаболической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы научно-квалификационной работы (диссертации)

Ишемически-реперфузионное повреждение печени является значительной клинической проблемой, которая возникает во время операций на печени, таких как частичная гепатэктомия и трансплантация. Патологический процесс характеризуется сложным взаимодействием клеточных и молекулярных механизмов, которые приводят к повреждению печени при восстановлении кровотока после периода ишемии. Патобиохимия ишемически-реперфузионного повреждения печени включает каскад воспалительных реакций, окислительного стресса и апоптоза, которые в конечном итоге могут привести к некрозу и дисфункции гепатоцитов и существенно повлиять на прогноз пациентов. В настоящее время лекарственные средства для лечения ишемии-реперфузионного повреждения печени включают антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин и рекомбинантная супероксиддисмутаза, а также антигипоксанта, такие как глицин. Однако эти препараты могут иметь некоторые негативные эффекты, такие как аллергические реакции, нарушение функции печени и почек, желудочно-кишечные реакции и т.д., а также характеризуются недостаточной эффективностью. Поэтому понимание потенциальных патобиохимических механизмов ишемии-реперфузии печени и определение эффективных стратегий лечения являются актуальными вопросами, требующими неотложных решений.

Учитывая вышеизложенное, научные исследования Попова К.А. представляются актуальными, так как направлены на расширение фундаментальных представлений о ключевых патобиохимических звеньях ишемически-реперфузионного повреждения печени, выделение перспективных молекулярных мишеней и разработку высокоэффективных стратегий фармакологического кондиционирования.

В дополнение, необходимо отметить, что научно-квалификационная работа Попова К.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Кубанского государственного медицинского университета в рамках комплексной темы НИР кафедры фундаментальной и

клинической биохимии № 121110900082-3 «Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний», что подтверждает значимость проведенных исследований для теоретической и экспериментальной медицины. Исследования выполнены при финансовой поддержке грантов Кубанского научного фонда и Стипендий Совета по грантам Президента Российской Федерации, что подтверждает востребованность разработок в рамках диссертационной работы для реальной экономики Российской Федерации и Краснодарского края.

Степень достоверности и новизны полученных автором результатов

Достоверность полученных в работе Попова Константина Андреевича результатов обусловлена грамотной проработкой дизайна экспериментального и клинического этапов исследования. Дизайн экспериментальной части достаточно сложный, но соответствует поставленной цели и задачам исследования. Принципиальным вопросом является формирование групп ложнооперированных крыс и крыс групп сравнения, анализ которых позволил сформулировать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Общее количество лабораторных животных и испытуемых лиц клинической части работы, а также распределение наблюдаемых элементов выборки по группам (535 крыс и 155 человек) позволило сформировать репрезентативные выборки и добиться качественной статистической обработки данных в соответствии с принятыми в медико-биологических исследованиях требованиями. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения StatPlus для Windows (AnalystSoft Inc.).

Новизна работы обусловлена комплексным сравнительным анализом разных экспериментальных моделей сосудистой изоляции печени с различной по длительности ишемией и реперфузией. Впервые представлено детальное исследование с анализом событий, происходящих в крови и ткани печени, с интервалом в 5 минут на протяжении ишемии-реперфузии. Результаты исследований позволили обозначить лабораторные маркеры, которые позволяют дифференцировано судить о вкладе ишемии и реперфузии в повреждение печени. Впервые установлено снижение активности пируватдегидрогеназы в ткани печени после восстановления кровотока. Такой эффект ранее был описан для ишемически-реперфузионного синдрома при повреждении миокарда, головного мозга, но повреждения печени, как и других органов, имеют свои особенности. Аппроксимировать результаты, полученные на других экспериментальных

моделях, без проведения реальных исследований было бы несправедливо. Впервые доказано существование эффекта прооксидантного прекондиционирования, что позволит в перспективе разработать принципиально новые подходы к профилактике ишемически-реперфузионных повреждений органов.

Обоснованность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в научно-квалификационной работе (диссертации)

Для решения поставленных задач автором использованы современные биохимические методы, выполненные с использованием соответствующего лабораторного оборудования. Наличие метаболических нарушений окислительного метаболизма и цитолиза гепатоцитов подтверждены проведенными исследованиями с использованием оригинальных методик, опубликованных в центральной печати и внедренных на кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Лабораторный этап диссертационной работы включал определение не отдельных показателей, а профилей показателей, комплексно отражающих состояние цитолитического синдрома и окислительного гомеостаза на системном уровне в крови и на местном уровне в гомогенате печени, что позволило получить объективные данные о состоянии отдельных звеньев метаболизма и сформулировать достоверные выводы. Экспериментальные работы основаны на моделировании патологических процессов с использованием широко известных и общепризнанных методов с небольшими собственными модификациями. Для моделирования ишемически-реперфузионного повреждения печеночной паренхимы осуществляли пережатие аналога гепатодуоденальной связки до 20 минут или сосудистых ножек, питающих левую боковую и центральную доли печени крыс зажимом типа Бульдог на срок до 40 минут с последующей 3 реперфузией, начинающейся со снятием зажима, продолжительностью от 5 минут до суток. Работа выполнена на фоне общего обезболивания Золетилом 100 в соответствии с современными этическими принципами и была предварительно одобрена независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 96 от 29.01.2021 г.).

Все выводы и предложения диссертационного исследования достаточно обоснованы, логично вытекают из полученных фактов и отражают содержание и основные положения диссертации, которые были представлены в формате очных или дистанционных докладов на 15 конференциях всероссийского и международного уровня. Материалы

исследований были опубликованы в 60 научных работах. Практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают наиболее значимые результаты, полученные соискателем в ходе выполнения работы, и имеют значение для современной фундаментальной и клинической медицины.

Всё перечисленное даёт основание заключить, что полученные результаты и сделанные на их основе выводы являются достаточно обоснованными и достоверными.

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

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, вносят существенный вклад в фундаментальную область медицины, связанную с представлениями о патобиохимии ишемически-реперфузионного синдрома. Сравнительный анализ экспериментальных моделей позволил получить ценные данные о динамике развития повреждений печени в ишемической и реперфузионной фазах. Представленные данные имеют ценность не только для теоретической биохимии или патофизиологии, но и формируют основу для лабораторной диагностики ишемически-реперфузионного синдрома при васкулярной эксклюзии печени. Полученные данные продемонстрировали существенные отличия действия разных энерготропных средств на развитие ишемически-реперфузионного поражения печени крыс в экспериментальных условиях. Анализ изменений лабораторных данных позволил обосновано рекомендовать комбинированное использование антиоксидантов прямого механизма действия совместно с ремаксолом для повышения эффективности гепатопротекторного действия. Впервые показано, что не только антиоксиданты, но и средства прооксидантной направленности действия могут использоваться в качестве терапевтических агентов.

Таким образом, полученные в диссертационной работе данные могут быть применены в фундаментальной медицине: биологической химии и патологической физиологии. Результаты клинической части диссертационного исследования имеют практическое применение в наркологии и гепатологии, поскольку представляют собой обоснование совершенствования дезинтоксикационного этапа лечения больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ за счет усиления гепатопротекторного действия ремаксолола.

Замечания по научно-квалификационной работе (диссертации)

Следует отметить, что, несмотря на все достоинства, научно-квалификационная работа (диссертация) Попова К.А. не лишена некоторых недостатков, а ряд вопросов требует обсуждения:

1. Объясните Вашу позицию, почему глюкоза-6-фосфатдегидрогеназу и креатинфосфокиназу Вы относите к ферментам антиоксидантной защиты?

2. Можете ли Вы отметить, какая метаболическая картина складывается при ишемии и чем отличается при перфузии?

3. Вопрос для дискуссии: Вами установлено, что восстановление кровотока после сосудистой изоляции печени сопровождается снижением активности пируватдегидрогеназы. Как Вы расцениваете этот факт – как реакцию повреждения или защиты? Может быть это целесообразная аварийная перестройка энергетических процессов, и коррелирует ли это с изменением мембранного потенциала митохондрий?

В целом следует отметить, что все описанные замечания не имеют принципиального значения, носят дискуссионный характер и не умаляют тех достоинств, которые есть в рецензируемой работе.

Степень завершенности и качество оформления научно-квалификационной работы (диссертации)

Научно-квалификационная работа (диссертация) написана в традиционном стиле, изложена логично на 290 страницах машинописного текста, имеет следующую структуру:

- введение, кратко излагающее суть работы;
- обзор литературы (глава 1, на 53 страницах), дающий полное представление о современном состоянии поднимаемых в работе проблем и представляющий обоснование необходимости проведения диссертационного исследования;
- описание материала и методов исследований (глава 2, на 32 страницах);
- третья глава представляет результаты оценки патобиохимических особенностей развития оксидативных нарушений при ишемически-реперфузионном повреждении печени у крыс (3 глава на 60 страницах);
- четвертая глава представляет результаты оценки влияния метаболической коррекции ишемически-реперфузионного повреждения печени у крыс (глава 4 на 30 страницах);
- пятая глава представляет результаты исследований эффективности гепатопротекторов метаболического действия для коррекции повреждений печени в клинической практике (5 глава на 32 страницах);

В рамках 3-5 глав представлены не только результаты, но и их обсуждение в традиционном стиле сравнительного анализа с результатами других авторов и исследовательских коллективов.

- заключение с кратким обсуждением полученных результатов (на 15 страницах);

- 11 выводов и 7 рекомендаций для практического внедрения;

Работа иллюстрирована 51 рисунком и графическими диаграммами и включает 32 таблицы. Список литературы содержит 261 источник, из них 21 отечественных и 240 зарубежных авторов.

Полнота опубликования основных результатов исследования

По материалам диссертации опубликована 61 научная работа, в том числе 35 статей в журналах центральной печати, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов исследования на соискание ученой степени доктора наук. Анализ печатных работ показал, что основные результаты диссертационных исследований были представлены в них в полном объеме.

Заключение

Научно-квалификационная работа (диссертация) Попова Константина Андреевича «Коррекция патобиохимических нарушений при ишемически-реперфузионном поражении печени с использованием средств энерготропного действия», представленная для предварительного рассмотрения на вопрос возможности защиты в диссертационном совете на соискание ученой степени «доктор медицинских наук» по специальности: 1.5.4. Биохимия, является законченным квалифицированным научным исследованием, выполненным автором лично на кафедре фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета под руководством доктора медицинских наук, профессора И.М. Быкова. Работа содержит новые достоверные данные, имеющие как теоретическое, так и практическое значение для медицины, в том числе биохимии, лабораторной диагностики, патофизиологии, гепатологии и наркологии. В работе представлены принципиально новые стратегии кондиционирования ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте, основанные на использовании активатора и кофакторов пируватдегидрогеназного комплекса, а также впервые доказан цитопротективный потенциал веществ прооксидантной направленности

действия в условии профилактики повреждений печени при ее васкулярной эксклюзии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа Попова Константина Андреевича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), в части требований, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Профессор кафедры общей и клинической биохимии №1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук, профессор

Микашинович Зоя Ивановна

« 18 » 09 2025 г.

Подпись доктора биологических наук, профессора
Микашинович Зои Ивановны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Наталия Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Телефон: +7(863)250-42-00; e-mail: okt@rostgmu.ru; сайт: <http://rostgmu.ru>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Попова Константина Андреевича тему: «Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени и способы их метаболической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, ул. М. Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество	Место основной работы	Учёная степень	Учёное звание
1	Микашинович Зоя Ивановна	профессор кафедры общей и клинической биохимии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	Доктор биологических наук, 1.5.4. Биохимия	профессор
Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий или МБД		1. Биомаркеры окислительного стресса и протеопатий в диагностике нейродегенеративных заболеваний / З. И. Микашинович, Н. Р. Телесманич, О. Б. Смирнова, Е. А. Черногубова // Молекулярная медицина. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 16-22. – DOI 10.29296/24999490-2024-02-03. – EDN HVQYUY. 2. Микашинович, З. И. Влияние мексидола на про- и антиоксидантный статус клеток крови на этапах анестезии и в послеоперационный период при цистэктомии и нефрэктомии / З. И. Микашинович, Н. Р. Телесманич, О. Б. Смирнова // Молекулярная медицина. – 2024. – Т. 22, № 6. – С. 68-74. – DOI 10.29296/24999490-2024-06-08. – EDN PCYSIO. 3. Микашинович, З. И. Окислительный стресс как молекулярная основа нейродегенеративных заболеваний и пути антиоксидантной терапии / З. И. Микашинович, Н. Р. Телесманич, О. Б. Смирнова // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 106-127. – DOI 10.29039/2413-1725-2024-10-3-106-127. – EDN XEBVDG. 4. Диагностическая значимость показателей антиоксидантной защиты для оценки течения постковидного синдрома / З. И. Микашинович, Н. Р. Телесманич, О. Б. Смирнова, А. С. Киракосян // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 48-53. – DOI		

10.29296/24999490-2023-06-07. – EDN YENPMV.

5. Взаимосвязь уровня мелатонина и показателей кислородзависимых процессов у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы / Э. Г. Рудь, Е. В. Балязина, Н. Р. Телесманич, З. И. Микашинович // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 84-91. – DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91. – EDN XVROVQ.
6. Микашинович, З. И. 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. – DOI 10.17816/KMJ2021-663. – EDN WQOJBR.

Профессор кафедры общей и клинической биохимии №1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор

З.И. Микашинович

Подпись заверяю:
Ученый секретарь ученого совета федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Наталия Германовна Сапронова

« 26 » 06 2025 г.