

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Звягиной Валентины Ивановны по диссертации Попова Константина Андреевича «Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени и способы их метаболической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.014.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы научно-квалификационной работы (диссертации)

Актуальность данного исследования обусловлена широкой распространенностью ишемически-реперфузионного синдрома в хирургической практике, особенно при оперативных вмешательствах на печени, где временное прекращение кровотока используется для снижения интраоперационных кровопотерь. Кроме того, ишемически-реперфузионные повреждения (ИРП) являются ключевой проблемой при трансплантации печени, а также в критических состояниях, таких как клиническая смерть, сердечно-сосудистые заболевания, синдром длительного сдавления и другие патологии, сопровождающиеся нарушением кровообращения.

Будучи основным фактором риска послеоперационных осложнений, включая смертность, ишемия-реперфузия печени может не только привести к его дисфункции, но и вызывать в более тяжелых случаях синдром полиорганной недостаточности или синдром системной воспалительной реакции.

Лучшее понимание механизмов, вовлеченных в ишемически-реперфузионный синдром, даст представление об улучшении схемы лечения пациентов с временным выключением кровотока в паренхиме органа. Несмотря на существование различных стратегий защиты, таких как ишемическое кондиционирование, гипотермия или фармакологические подходы, их эффективность остается ограниченной из-за селективности действия и рисков дополнительного повреждения. В этой связи особую важность приобретает разработка комплексных подходов, направленных на коррекцию энергетического метаболизма и окислительного гомеостаза, что и составляет

основу настоящего исследования, сочетающего экспериментальные и клинические методы для создания новых гепатопротекторных стратегий.

Таким образом, актуальность работы Попова К.А., направленной на детализацию и формирование целостной картины лабораторных изменений при ишемии-реперфузии печени, разработку новых стратегий профилактики повреждений печени, не вызывает сомнений. Дополнительно следует отметить, что рецензируемая работа соответствует приоритетам научно-технологического развития РФ, обозначенным Президентом РФ, а именно: в) переходу к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна данного исследования является комплексной и проявляется на нескольких уровнях — методологическом, фундаментально-патобиохимическом и практико-терапевтическом.

- Впервые проведено столь подробное исследование изменений с интервалом в 5 минут как в период ишемии, так и в ранние сроки реперфузии. Это позволило получить «кинетический профиль» повреждения, выявить критические точки и переходные процессы, которые ранее упускались при стандартных подходах с более длинными интервалами наблюдения.
- Автор впервые экспериментально доказал, что восстановление кровотока (реперфузия) парадоксальным образом сопровождается значительным снижением активности ПДК, что создает метаболический блок для энергетически эффективного аэробного окисления глюкозы. Это открытие не только углубляет понимание механизмов митохондриальной дисфункции, но и определяет новую мишень для терапии.
- Исследование доказало, что индукция контролируемого, низкоинтенсивного окислительного стресса (с помощью дихлорацетата натрия или малых доз гидропероксида трет-бутила) перед основной ишемией запускает адаптивные механизмы антиоксидантной системы. В результате это приводит не к усилению, а к ослаблению повреждения во время последующей ишемии-реперфузии. Этот подход имитирует защитные пути ишемического preconditionирования, но делает это фармакологически.
- Новым является вывод о том, что при ИРП печени наиболее значительные нарушения окислительного гомеостаза происходят не в митохондриях (как часто предполагается), а в цитозольной фракции клеток. Это меняет фокус

будущих терапевтических стратегий, указывая на необходимость поддержки именно цитозольных антиоксидантных систем.

- Впервые детально показано, что ИРП печени сопровождается массивным выбросом микроэлементов (железо, магний, цинк, кремний) из поврежденной паренхимы в кровь, что усугубляет системный окислительный стресс (например, ионы железа инициируют реакции Фентона). Это обосновывает применение хелаторной терапии (дефероксамина) как патогенетического метода защиты.

- Научная новизна заключается не просто в применении известных препаратов (Ремаксол), а в экспериментальном и клиническом доказательстве синергизма при их комбинации с антиоксидантами прямого действия (аскорбиновая и липоевая кислоты). Разработаны и апробированы конкретные эффективные схемы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные в диссертации Попова К.А. научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Для решения поставленных задач автором применен комплекс адекватных и верифицированных моделей с хорошо проработанным дизайном исследования, включающим 3 этапа. 1-й этап представляет фундаментальный анализ патобиохимических особенностей ишемически-реперфузионного повреждения печеночной паренхимы при ее сосудистой изоляции. В ходе данного этапа сформулирован ряд гипотез, которые были проверены далее (2-й этап) – апробации эффективности различных стратегий кондиционирования ишемии-реперфузии печени с использованием веществ анти- и прооксидантной направленности действия. 3-й этап посвящен оценке потенциально высокоэффективных стратегий защиты печени в клинических условиях на пациентах с токсическим повреждением печени.

На всех этапах использованы достаточные по объему выборки: по 7-10 лабораторных животных (всего 535 крыс) или по 15-30 человек (всего 155 испытуемых пациентов) в группах клинического этапа. Соблюдение этических принципов работы как с лабораторными животными, так и с человеческим биологическим материалом проконтролировано независимым этическим комитетом.

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии и учебно-производственного отдела

(виварий) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, имеющих современную лабораторную базу.

Достоверность полученных данных, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается применением современных методов статистического анализа и используемых компьютерных программ.

Дополнительным фактором, подтверждающим достоверность результатов исследований, служит поддержка в формате грантовых проектов и государственных заданий.

Стоит отметить и значительный уровень апробации результатов исследования, которые были представлены на многочисленных конференциях, в том числе международного уровня.

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

Теоретическая значимость результатов исследований обусловлена не только детализированным анализом повреждений печени при ее васкулярной эксклюзии, но и в целом уточнением целого ряда патофизиохимических звеньев развития ишемически-реперфузионного синдрома, встречающегося при временном прекращении кровотока в различных органах и тканях. Полученные данные позволяют акцентировать внимание на окислительных повреждениях, локализованных не только в митохондриях, но и в цитозольной фракции, которая выполняет ключевую роль по распределению, накоплению и выведению продуктов измененного метаболизма в условиях ограниченного оттока крови. Уточнение динамики развития цитолитического синдрома и окислительного стресса при моделировании ишемии-реперфузии печени позволило по-новому взглянуть на классические маркеры повреждения паренхимы органа и выделить лабораторные показатели, отдельно сигнализирующие о выраженности повреждения печени в ишемической или реперфузионной фазах. Практическая значимость работы хорошо отражена в 7 рекомендациях для внедрения, которые могут быть использованы как в учебном процессе, экспериментальной работе научных лабораторий, так и в клинко-лабораторной практике и некоторых клинических направлениях, связанных с повреждениями печени различного этиопатогенеза. Проведение экспериментальных работ помимо вышеперечисленного сформировало существенную основу для дальнейших разработок в области создания, совершенствования и апробации новых высокоэффективных гепатопротекторов.

Содержание работы, ее оформление и завершенность.

Диссертационная работа Попова К.А. представляет собой полностью завершенный научный труд, выполненный автором лично и изложенный на 290 страницах машинописного текста, с использованием 32 таблиц и 51 рисунков. Работа имеет традиционную структуру, включающую:

- введение, содержащее актуальность, цели и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость и другие обязательные компоненты для этой части работы;
- литературный обзор представляющий анализ современного состояния проблемы и путей ее решения (53 страницы);
- материалы и методы, включающие детальное описание всех использованных экспериментальных и лабораторных методик, характеристику групп лабораторных животных и дизайн клинической части исследования (32 страницы);
- 3 главы с результатами собственных исследований и их обсуждением (3 глава на 60 страницах, 4 глава на 30 страницах, 5 глава на 32 страницах). Обсуждение представлено в традиционном стиле со своими оригинальными суждениями и сравнением с данными других авторов;
- заключение, кратко резюмирующее представленную диссертационную работу (15 страниц);
- выводы и практические рекомендации: 11 выводов и 7 практических рекомендаций;
- список литературы: 261 источник, включая 21 отечественных и 240 зарубежных авторов.

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы.

В заключение следует отметить, что оформление соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации» в разделе «Структура и правила оформления».

Полнота опубликования основных результатов исследования

По материалам диссертации опубликована 61 научная работа, в том числе 35 статей опубликованы в центральной медицинской печати, рекомендованной ВАК РФ для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 22 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и / или WoS, получено 2 патента на изобретения и зарегистрированы 2 базы данных.

Замечания

Возникшие при анализе настоящей работы замечания касаются изложения и оформления материала и не носят принципиального характера.

Вместе с тем в качестве дискуссии хотелось бы уточнить ряд вопросов:

1. Насколько оправдано использование токсичных прооксидантов, например, гидропероксид трет-бутила в экспериментальных схемах preconditionирования, если их клиническое применение маловероятно из-за рисков токсичности? Видит ли автор альтернативные, более безопасные способы индукции адаптивного ответа?
2. Не противоречит ли идея о защитной роли дихлорацетата натрия, который является прооксидантом в определённых условиях, общепринятым представлениям о необходимости снижения окислительного стресса при ИРП? Как автор объясняет парадокс, когда прооксидантное preconditionирование оказывает гепатопротективное действие? В каких дозах и условиях дихлорацетат натрия из потенциально токсичного прооксиданта превращается в полезный цитопротектор.
3. Почему предложенная комбинация ремаксола с антиоксидантами эффективнее, например, классического ишемического preconditionирования или монотерапии?

Заключение

Диссертационная работа Попова Константина Андреевича «Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени и способы их метаболической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)», является законченным квалифицированным научным исследованием, выполненным автором лично на кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, профессора И.М. Быкова. Работа содержит новые достоверные данные, имеющие теоретическое и практическое значение для экспериментальной и клинической медицины, в том числе биологической химии, клинической лабораторной диагностики, гепатологии и хирургии. В работе доказана высокая эффективность использования комбинированных энерготропных препаратов, включающих аниоксиданты, прооксиданты, активаторы, субстраты и кофакторы различных звеньев энергообмена, в том числе пируватдегидрогеназного комплекса, для коррекции ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте и повреждений печени различного этиопатогенеза в клинических условиях.

В заключение необходимо отметить, что 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 биологической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент

Звягина Валентина Ивановна

25.09.2015

Подпись доктора медицинских наук Звягиной Валентины Ивановны заверяю.

Проректор по научной работе и
инновационному развитию ФГБОУ ВО
РязГМУ Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор

Сучков Игорь Александрович



Россия, 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
телефон +7 (4912) 97-18-01,
vizvyagina@yandex.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Попова Константина Андреевича «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	Звягина Валентина Ивановна	профессор кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Доктор медицинских наук, 1.5.4. Биохимия	доцент
Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий или МБД		- Оценка степени карбонилирования белков митохондрий у крыс при модуляции синтеза NO, гипоксии и ее коррекции сукцинатом / Ю. А. Марсянова, В. И. Звягина, Э. С. Бельских [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28, № 8. – С. 64-71. – DOI 10.29296/25877313-2025-08-08. – EDN SWSZOP. - Аргинин и сукцинат как факторы, поддерживающие окислительное фосфорилирование митохондрий при гипоксии / Ю. А. Марсянова, В. И. Звягина, Э. С. Бельских, Р. А. Тихонова // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2024. – № 2. – С. 10-18. – DOI 10.51620/2687-1521-2024-2-18-10-18. – EDN QHLLIOE. - Клинико-биохимические изменения и их коррекция у больных с метаболическим фенотипом остеоартроза и инсомнией / Д. Р. Шодиев, В. И. Звягина, М. Н. Рябова, М. Н. Дмитриева // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 104-114. – DOI 10.14341/omet12888. – EDN XPXLHM. - Окислительная модификация белка и резервно-адаптационный потенциал у больных с метаболическим фенотипом остеоартрита / Д. Р. Шодиев, В. И. Звягина, М. Н. Рябова, М. Н. Дмитриева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 38-44. – DOI 10.29296/25877313-2023-06-06. – EDN BBYGDF.		

- | | |
|--|---|
| | <p>5. Влияние мелатонина на фактор дислипидемии при метаболическом фенотипе остеоартроза / Д. Р. Шодиев, В. И. Звягина, М. Н. Рябова, М. Н. Дмитриева // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 249-255. – DOI 10.18019/1028-4427-2022-28-2-249-255. – EDN SOKRPY.</p> <p>6. Марсянова, Ю. А. Анализ окислительной модификации белков митохондрий эпидидимиса крыс при нормобарической -хронической гипоксии и модуляции синтеза оксида азота (II) / Ю. А. Марсянова, В. И. Звягина, А. В. Петров // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 6. – С. 976-985. – DOI 10.17816/KMJ88127. – EDN IOLWAO.</p> <p>7. Звягина, В. И. Сравнительная оценка функциональной активности митохондрий эпидидимиса крыс при окислительном стрессе, опосредованном гипергомоцистеинемией и введением L-NAME / В. И. Звягина, Э. С. Бельских // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2022. – Т. 58, № 2. – С. 126-140. – DOI 10.31857/S0044452922020097. – EDN ZDINZB.</p> |
|--|---|

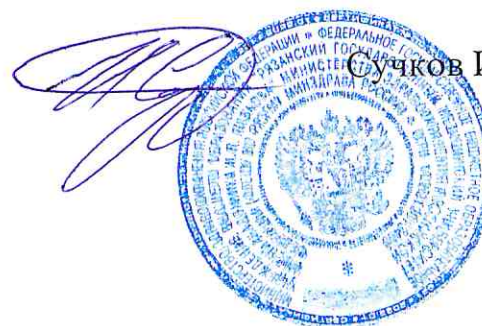
Профессор кафедры биологической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Звягина Валентина Ивановна

26.06.2025

Подпись доктора медицинских наук Звягиной Валентины Ивановны заверяю.

Проректор по научной работе и
инновационному развитию ФГБОУ ВО
РязГМУ Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор



Сучков Игорь Александрович

Россия, 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
телефон +7 (4912) 97-18-01,
vizvyagina@yandex.ru