

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Сеницкого
Антоня Ивановича 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-реперфузионный синдром широко встречается в
клинической практике и является основой развития повреждения различных
органов при временном прекращении их кровоснабжения. Это имеет место
при развитии многих распространенных и социально-значимых заболеваний,
сопровождающихся обтурацией или сдавлением кровеносных сосудов, а
также при трансплантации органов. Поэтому существенный интерес
вызывают фундаментальные аспекты развития и течения метаболических
изменений при реперфузии органа, а также способы профилактики
развивающихся нарушений. При этом ишемически-реперфузионные
повреждения имеют общие патобиохимические механизмы, включающие
ограничение притока кислорода и субстратов для окисления с кровью, а
также ограничения оттока продуктов измененного метаболизма. Однако для
разных органов имеются некоторые особенности динамики развития
повреждений и роли отдельных патогенетических звеньев. Ишемически-
реперфузионный синдром наиболее детально изучен при повреждении
миокарда и головного мозга, печень также относится к чувствительным к
гипоксии органам. Особенности ишемически-реперфузионного
повреждения печени являются множество источников генерации активных
форм кислорода, ключевая роль этого органа в работе системы детоксикации
и др. Это делает актуальным анализ патобиохимических событий, в том
числе их последовательности при моделировании сосудистой изоляции
печени, выделение перспективных молекулярных мишеней для

фармакологического кондиционирования, что было успешно реализовано в диссертационной работе Попова К.А.

Дополнительно актуальность и востребованность работы подтверждается поддержкой выполнения ее в рамках 8 проектов, включая государственные задания, комплексные темы НИР кафедры фундаментальной и клинической биохимии и грантов Кубанского научного фонда и Совета по грантам Президента Российской Федерации. По данным проектам был обеспечен высокий уровень входной экспертизы, так и оценка, основанная на рецензировании при промежуточных и итоговых отчетах.

Степень достоверности и новизны полученных автором результатов

Диссертационная работа Попова Константина Андреевича выполнена в 3 этапа, включая 2 экспериментальных и клинический этапы. Экспериментальные работы проведены на лабораторных животных по 7-10 особей в группах. Всего было использовано 535 белых нелинейных самцов крыс. В клинической части исследования проанализированы данные 155 пациентов (по 15-30 человек в группах). Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Такие характеристики дизайна исследования позволяют судить о соблюдении этических принципов проведения работ и получении репрезентативных данных для статистической обработки и формулирования на основе их достоверных выводов.

Экспериментальные работы основаны на использовании общеизвестных моделей сосудистой изоляции печени, которые были реализованы путем временного пережатия питающих сосудистых ножек после срединной лапаротомии. Достоинством работы является сравнительный анализ разных моделей (тотальной и парциальной, а также с разной длительностью ишемии и реперфузии), а также ведение контрольной группы ложнооперированных крыс и группы сравнения, животным которой вместо лекарственных препаратов вводили физиологический раствор, в соответствии с самыми высокими стандартами экспериментальных работ.

Экспериментальные исследования были проведены на базе учебно-производственного отдела (виварий) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Биохимические исследования выполняли на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В связи с чем достоверность и научная новизна полученных в работе результатов не вызывает сомнений.

Новизна обусловлена несколькими факторами, среди которых отдельного внимания заслуживает анализ влияния модификаторов пируватдегидрогеназного комплекса и прооксидантных факторов на развитие ишемически-реперфузионного повреждения печени крыс. Впервые для кондиционирования было предложено использовать препараты, молекулярными мишенями которых являются вышеуказанные функциональные элементы клеток.

Обоснованность научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Биохимические исследования выполнены с использованием современного лабораторного оборудования и общепризнанных методик, внедренных в научно-исследовательскую работу кафедры фундаментальной и клинической биохимии, центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и лабораторий других федеральных и региональных учреждений. Все проведенные работы соответствовали поставленным задачам исследования и в результате позволили достичь запланированной цели диссертационной работы. Исследования выполнены на достаточном объеме экспериментального материала: всего 535 особей белых нелинейных половозрелых крыс-самцов и 155 пациентов в клинической части исследования. Лабораторный работы выполнены с использованием автоматических анализаторов и коммерческих наборов реагентов, что обеспечило контроль качества и минимизацию вероятности ошибок. Дизайн исследований преимущественно построен на анализе лабораторных профилей, комплексно характеризующих состояние цитолитического синдрома и окислительного метаболизма, что позволило минимизировать ошибки, связанные с некоторыми индивидуальными

особенностями вариабельности отдельных лабораторных маркеров. Обработку данных проводили с использованием программы статистического анализа AnalystSoft Inc., StatPlus.

Научная и практическая значимость результатов исследования, рекомендации по их использованию

Теоретическая значимость не вызывает сомнений и обусловлена детализированным обсуждением динамики развития ишемически-реперфузионного повреждения печени с интервалом взятия биологического материала в 5 минут. Практическая значимость работы описана в 7 практических рекомендациях, которые найдут применение в фундаментальных областях медицины, а также имеют перспективы использования и дальнейшего развития в клинической лабораторной диагностике, хирургической практике, гепатологии и наркологии. Рекомендации охватывают практически все сферы развития практической медицины – развитие экспериментальных моделей с использованием лабораторных животных, вопросы лабораторной диагностики, мониторинга и прогнозирования ишемических и токсических повреждений печеночной паренхимы, возможности фармакологического прекондиционирования ишемически-реперфузионного повреждения печени, а также перспективы совершенствования подходов к метаболической коррекции.

Замечания по научно-квалификационной работе (диссертации)

При ознакомлении с текстом диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. В методологическом разделе диссертации определение активности глутатион-S-трансферазы описано как один из параметров прооксидантно-антиоксидантной системы, однако при трактовке и обсуждении полученных данных автор рассматривает его, скорее, как показатель цитолиза. В каком качестве использование этого показателя более информативно? Можно ли, опираясь на результаты исследования или данные литературы, объяснить транзиторное повышение активности фермента в плазме крови животных в ранние сроки реперфузионного периода?

2. Как согласуются с целью и задачами работы результаты исследования, полученные в экспериментах с ишемией почки?
3. Какой метод анализа взаимосвязей использован при работе с данными, представленными в разделе 3.1? В таблицах обозначен коэффициент корреляции Пирсона, но в разделе 2.4 сказано, что использован только коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
4. При дифференциальном центрифугировании производилось выделение суспензии митохондрий (после отмывки) и супернатанта, также используемого в качестве объекта исследования (цитозольная фракция). Можно ли исключить влияние компонентов использованной сахарозной среды выделения на изучаемые параметры?
5. Как можно объяснить выброс из поврежденной паренхимы кремния? В составе каких соединений данный элемент с наибольшей вероятностью высвобождается в кровоток?

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

В целом, диссертационная работа Попова К.А. представляет собой завершенное научно-квалифицированное исследование, заслуживающие высокой оценки. Содержание, структура и оформление диссертационной работы в полном объеме соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук. Диссертационная работа написана по традиционному плану, соответствующему требованиям действующих нормативных документов, изложена на 290 страницах машинописного текста.

Введение диссертационной работы включает в себя все регламентированные ГОСТ 7.0.11-2011 основные структурные элементы. В первой главе (обзор литературы, на 53 страницах) автор обобщает известные на данный момент сведения об особенностях механизмов развития и стратегиях прекондиционирования ишемически-реперфузионного повреждения печени.

Глава «Материалы и методы исследования» (глава 2, на 32 страницах) в полной мере отражает адекватность объекта, методологии и методов

исследования его целям и задачам. Подробно описываются экспериментальные модели и методики лабораторных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение, приведенные в главах 3, 4 и 5 (3 глава на 60 страницах, 4 глава на 30 страницах, 5 глава на 32 страницах) в целом соответствуют цели работы и сгруппированы в соответствии с задачами. Последовательно представлены данные экспериментальных разделов работы, раскрывающие ключевые положения диссертации, касающихся механизмов оксидативных нарушений при ишемически-реперфузионном повреждении печени и их метаболической коррекции. Данные клинического раздела работы дополняют ее экспериментальный раздел, что позволило автору дать комплексную характеристику патохимических изменений, развивающихся при ишемически-реперфузионном поражении печени и обосновать использование ряда оригинальных подходов к гепатопротекторной терапии. Текст завершается кратким обобщением полученных результатов (заключение на 15 страницах), 11 выводами и 7 практическими рекомендациями. Работа иллюстрирована 51 рисунком и включает 32 таблицы. Список литературы содержит 261 источник, из них 21 отечественных и 240 зарубежных авторов. В приложениях дополнительно представлены акты внедрения, патенты на изобретения, базы данных.

По материалам диссертации опубликована 61 научная работа, в том числе 35 из которых опубликованы в центральной медицинской печати, рекомендованной Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 22 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus и / или WoS, получено 2 патента на изобретения и зарегистрированы 2 базы данных. Анализ печатных работ показал, что основные результаты диссертационных исследований были представлены в них в полном объёме. Автореферат в полном объеме отражает основные положения диссертации.

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, патологической физиологии, клинической лабораторной диагностики, гепатологии и хирургии. В работе доказано, что обеспечить защиту печени от ишемически-реперфузионного повреждения можно за счет индукции низкоинтенсивного окислительного стресса и адаптационной реакции антиоксидантной системы при условии прекондиционирования гидроперекисью трет-бутила или дихлорацетатом натрия.

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.

Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Синицкий Антон Иванович

454141, Российская Федерация, Уральский федеральный округ,
Челябинская область, г. Челябинск,
ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 240-20-20,
kanc@susmu.su



29.09.25

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	Синицкий Антон Иванович	Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» 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		- Влияние ингибитора моноаминоксидазы на свободнорадикальное окисление в почках крыс при аллоксан-индуцированной гипергликемии / А. И. Синицкий, В. С. Носкова, П. К. Винель [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 7. – С. 53-58. – DOI 10.29296/25877313-2024-07-08. – EDN IRBWUR. - Mitochondrial pathways of copper neurotoxicity: focus on mitochondrial dynamics and mitophagy / M. Aschner, A. V. Skalny, R. Lu [et al.] // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2024. – Vol. 17. – P. 1504802. – DOI 10.3389/fnmol.2024.1504802. – EDN IYOPSA. - Анализ взаимосвязей показателей окислительного стресса и аминокислотного профиля плазмы крови при псориазе / С. В. Куприянов, Ю. М. Шатрова, Д. А. Сысаков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 8. – С. 37-43. – DOI 10.29296/25877313-2023-08-05. – EDN LWDILB. - Синтез, токсикологическая оценка и антигипоксическое действие 2-этил-6-метилпиридинол-3-ил-тиооктаноата / И. А. Волчегорский, С. И. Гробовой, А. И. Синицкий [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57, № 3. – С. 14-19. – DOI 10.30906/0023-1134-2023-57-3-14-19. – EDN ZVWRAK. - Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной		

деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы / М. В. Осиков, А. А. Агеева, Ю. И. Агеев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 89-95. – DOI 10.20538/1682-0363-2022-1-89-95. – EDN JQNASM.

6. Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии / К. С. Абрамов, Е. В. Давыдова, М. В. Осиков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 1. – С. 79-85. – DOI 10.25557/0031-2991.2021.01.79-85. – EDN OUNJTH.

Заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент

А.И. Сеницкий

Подпись заверяю:



26.06.25