

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.10.2025 №9

О присуждении Попову Константину Андреевичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация "Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений печени и способы их метаболической коррекции (клинико-экспериментальное исследование)" по специальности 1.5.4. Биохимия принята к защите 27.06.2025, протокол №2 диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования и науки Российской Федерации (Рособрнадзора) от 16.01.2009 №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Соискатель Попов Константин Андреевич, 1990 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук "Особенности нарушений окислительного метаболизма при сочетанной эндокринной и дерматологической патологии и возможности их коррекции в эксперименте" защитил в 2017 году в диссертационном совете Д 208.038.02, созданном на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работает доцентом кафедры

фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре фундаментальной и клинической биохимии.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Быков Илья Михайлович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Синицкий Антон Иванович (гражданин России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующий кафедрой;
2. Звягина Валентина Ивановна (гражданка России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, профессор кафедры;
3. Микашинович Зоя Ивановна (гражданка России), доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Островской Ириной Геннадьевной, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры биологической химии, указала, что "диссертация является научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" ..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия".

Соискатель имеет 61 опубликованную работу, все по теме диссертации, из них 39 опубликованы в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним публикациях. Краткая характеристика работ (вид; количество; объем в страницах; творческий вклад в %): статьи в журналах – 35, 255, 80; материалы конференций – 21, 55, 80, патенты – 4, 30, 45; монографии – 1, 212, 50.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Changes in prooxidant-antioxidant system indices in the blood and brain of rats with modelled acute hypoxia which consumed a deuterium-depleted drinking diet / A.A. Basov, S.V. Kozin, K.A. Popov [et al.] // *Biology Bulletin*. – 2019. – Vol. 46, №. 6. – P. 531–535.

2. Изменение свободнорадикальных процессов в организме крыс под влиянием низкочастотного электромагнитного поля / Е.Е. Текуцкая, И.С. Рябова, К.А. Попов [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2021. – Т. 172, № 11. – С. 602–606.

3. Влияние раствора этилового спирта со сниженным содержанием дейтерия на развитие хронической алкогольной интоксикации в эксперименте / К.А. Попов, Г.А. Ермакова, И.М. Быков [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2023. – Т. 104, № 1. – С. 81–88.

4. Прооксидантное прекондиционирование ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте / К.А. Попов, И.М. Быков, И.Ю. Цымбалюк [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 56–59.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: Галагудза Михаила Ми-

хайловича, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора Института экспериментальной медицины, заведующего кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации; Терехиной Натальи Александровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Никулиной Дины Максимовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Гильмияровой Фриды Насыровны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная концепция использования веществ с прооксидантной активностью для прекондиционирования ишемически-реперфузионных повреждений печени; **предложены** оригинальные суждения о молекулярных механизмах цитопротективного действия дихлорацетата натрия

при развитии ишемически-реперфузионного повреждения печени; **доказано** участие в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения печени факторов снижения активности пируватдегидрогеназы при восстановлении кровотока и выброса микроэлементов из поврежденной паренхимы органа; **введено** понятие прооксидантного прекондиционирования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления о молекулярных механизмах развития ишемически-реперфузионных повреждений печени; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе экспериментальных, клинических, лабораторных и статистических; **изложены** идеи использования отдельных лабораторных биохимических маркеров для оценки дифференцированного вклада повреждающих факторов ишемического и реперфузионного периодов; **раскрыты** особенности динамики биомаркеров цитолиза гепатоцитов и окислительного стресса при моделировании сосудистой изоляции печени в эксперименте; **изучены** взаимосвязи нарушений окислительного метаболизма в цитозоле и митохондриальной дисфункции в условии моделирования сосудистой изоляции печени; **проведена модернизация** существующих подходов комбинированной метаболической энерготропной терапии повреждений печени.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработаны и внедрены** экспериментальные технологии сравнительного исследования патобиохимических процессов, протекающих в условии ишемически-реперфузионных повреждений печени, основанные на отдельном анализе постишемических и интактных долей органа; **определены** перспективы дальнейшей разработки цитопротекторов, основанных на модуляции пируватдегидрогеназного комплекса и низкоинтенсивного окислительного стресса; **создана** система практических рекомендаций для выбора оптимального маркера цитолиза гепатоцитов при ишемически-реперфузионном повреждении печени; **представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию комбинированных энерготропных препаратов, в том числе за счет включения антиоксидантов прямого механизма действия, средств, влияющих

на активность пируватдегидрогеназного комплекса и хелаторов ионов металлов с переменной валентностью.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по диссертации; **идея базируется** на анализе современных литературных данных, экспериментальной практике и обобщении передового опыта специалистов в области биохимии; **использованы** данные современных методов исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии диссертанта на всех этапах исследования, обработке и интерпретации экспериментальных, клинических, лабораторных и статистических данных, участии в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не высказано. Были заданы следующие вопросы:

1. Какие конкретно метаболические изменения в печени крыс были выявлены с 5-минутными интервалами в условиях ишемически-реперфузионного поражения, и какое значение эти изменения имеют для понимания механизмов повреждения печени?
2. Какие результаты были получены после апробации комбинированной энерготропной терапии в клинических условиях, и какие перспективы дальнейшего использования этого подхода в лечении ишемически-реперфузионных повреждений печени?
3. 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 транзитор-

ное повышение активности фермента в плазме крови животных в ранние сроки реперфузионного периода?

4. Как согласуются с целью и задачами работы результаты исследования, полученные в экспериментах с ишемией почки?

5. 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.

6. 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?

7. Как можно объяснить выброс из поврежденной паренхимы кремния? В составе каких соединений данный элемент с наибольшей вероятностью высвобождается в кровоток?

8. 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?

9. Не противоречит ли идея о защитной роли дихлорацетата натрия, который является прооксидантом в определенных условиях, общепринятым представлениям о необходимости снижения окислительного стресса при ишемически-реперфузионных повреждениях? 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?

10. Почему предложенная комбинация ремаксолола с антиоксидантами эффективнее, например, классического ишемического preconditionирования или монотерапии?

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

12. Можете ли Вы отметить, какая метаболическая картина складывается при ишемии и чем отличается от реперфузии?

13. 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?

Соискатель К.А. Попов убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привел собственную аргументацию по следующим:

1. Анализ динамики маркеров острого повреждения печени в реперфузионном периоде показал, что определение изменений активности глутатионтрансферазы и концентрации лактата в плазме крови через 5 минут после восстановления кровотока позволяют оценить выраженность повреждения ткани факторами ишемии, тогда как изменения активности аминотрансфераз в большей степени определяются процессами, происходящими в реперфузионную фазу и достигают максимальной выраженности к 3 часам после восстановления кровотока. Динамика изменений маркеров цитолитического синдрома позволяет дифференцированно судить о вкладе ишемии и реперфузии в развитие повреждения печени. Анализ изменений окислительного гомеостаза показал развитие адаптивного усиления потенциала антиоксидантной системы крови в ишемический период. При этом несмотря на ограниченность патологического процесса паренхимой органа в ишемической фазе, еще до восстановления кровотока на системном уровне наблюдаются выраженные проявления окислительного стресса компенсаторного характера.

2. Апробация эффективности комбинированной энерготропной терапии в клинических условиях при алкогольном повреждении печени продемонстрировала возможность достижения нормализации нарушений окислительного гомеостаза и снижения выраженности цитолитического синдрома на 35-39 % от-

носителем стандартного курса лечения и монотерапии в течение 18–20 суток. В клинических условиях терапия была апробирована на токсическом повреждении печени, чтобы продемонстрировать более широкую направленность работы, связанную с разработкой и совершенствованием новых подходов к гепатопротекторной терапии, которые могут быть использованы и в лечении ишемически-реперфузионных повреждений.

3. Конечно, данный фермент можно рассматривать в качестве маркера окислительного стресса или состояния функциональной системы детоксикации организма. Однако в случае определения его активности в плазме / сыворотке крови, в которых функциональной значимости этот фермент не имеет и попадает случайным образом или при разрушении клеток, его можно рассматривать в качестве индикаторного фермента цитолитического синдрома. При этом для глутатионтрансферазы характерна более высокая специфичность к повреждениям печени, чем для аминотрансфераз, что и обусловило наш повышенный интерес к этому ферменту.

4. Одной из задач исследования был сравнительный анализ различных экспериментальных моделей ишемии-реперфузии печени, эксперимент с ишемией почки преследовал при этом задачу выявления особенностей системных и органных нарушений окислительного метаболизма при сосудистой изоляции печени в сравнении с другим паренхиматозным органом.

5. Это наше упущение, в таблицах в разделе 3.1 на самом деле был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена, как указано в разделе «Материалы и методы» пункт 2.4.

6. Мы, конечно, не можем полностью исключить влияния параметров среды выделения на изученные биохимические параметры, однако данная методика является общепринятой и наиболее используемой и в настоящее время, поэтому полученные данные как минимум можно сравнивать с данными других авторов и других лабораторий. Дополнительно следует отметить, что в среде используется буферный раствор со значениями pH соответствующими физиологическим, сахароза используется для получения необходимой плотности раствора, а для клетки и биомолекул в целом является нейтральной.

7. Ортокремниевая кислота является основной формой кремния в организме человека. В крови в основном эта форма присутствует в несвязанном виде, а вне крови связана с гликозаминогликанами и присутствует в основном в аорте, трахее, сухожилиях, костях и коже. Некоторые авторы показывают, что печень способна активно накапливать печень при приеме наночастиц, содержащих кремний, что позволяет рассматривать и этот орган как депо рассматриваемого микроэлемента. Тем не менее, наверняка ответить на данный вопрос думаю сегодня никто не в состоянии, однако это может стать интересным объектом для дальнейших исследований.

8. Мы считаем, что, конечно, использование гидроперекиси трет-бутила не имеет клинической перспективы, однако мы преследовали фундаментальную цель доказательства принципиальной возможности прооксидантного preconditionирования. Из прямых окислителей мы апробировали перекись водорода, эффективность которого оказалась практически нулевой, что вероятно связано с тем, что он быстро разрушается в месте введения. Было показано, что косвенным образом прооксидантный эффект реализует дихлорацетат натрия, который в ряде зарубежных работ использовался даже в клинических исследованиях у больных злокачественными новообразованиями. В целом наша работа также может рассматриваться как одно из обоснований прооксидантной терапии в более широком смысле, в том числе с использованием методов озонотерапии и гипербарической оксигенации.

9. На наш взгляд не противоречит, достаточно вспомнить хотя бы эффекты ишемического preconditionирования или эффект гормезиса. Мы ранее подбирали дозировку дихлорацетата натрия в используемых нами моделях ишемически-реперфузионного повреждения печени, было показано защитное действие в дозировках порядка 100-300 мг/кг, что в 5-10 раз превышает рекомендованные дозировки в других клинических и экспериментальных ситуациях, однако следует учитывать, что мы разово вводим данный препарат и оценка острой токсичности в эксперименте показала возможность использования этого препарата по данной схеме.

10. Мы не проводили сравнительного исследования фармакологического и

ишемического preconditionирования, поэтому не можем однозначно утверждать, что использование ремаксоло с антиоксидантами эффективнее. Более того согласно литературным данным ишемическое preconditionирование является наиболее эффективной стратегией защиты, широкое применение которой все-таки ограничивает высокий риск осложнений, в этом смысле фармакологические подходы выглядят более перспективными для внедрения в клинику. Что касается сравнения с монотерапией, комбинированная была более эффективной и в эксперименте, и в клинике, что мы связываем с удачным дополнением ремаксоло, который хоть и считается препаратом группы антиоксиданты-антигипоксанты, прямых антиоксидантов в своем составе не содержит.

11. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа хоть и косвенным образом, но достаточно общепринято считается ферментом антиоксидантной защиты, от активности которой зависит пополнение пула восстановленного НАДФ, необходимого для ряда других ферментов, в частности глутатионредуктазы. Креатинфосфокиназа к ферментам антиоксидантной защиты не относится.

12. Сложно в нескольких предложениях описать комплексные метаболические изменения характерные для ишемически-реперфузионного синдрома, но если в общих чертах, то метаболическая картина в ишемическом периоде продиктована факторами гипоксии, прекращением поставки не только кислорода, но и других питательных и регуляторных веществ в изолированный орган, а также задержкой выведения конечных продуктов и продуктов измененного метаболизма. На системном уровне в этом периоде наблюдается относительно спокойная лабораторная картина. В период реперфузии основные метаболические изменения продиктованы формированием эффекта относительной гипероксии с интенсификацией свободнорадикальных процессов в условиях затрудненного перехода от анаэробного к аэробным процессам ввиду снижения активности пируватдегидрогеназы. В более поздние периоды реперфузии изменения в ткани в основном продиктованы рекрутированием нейтрофилов и провоспалительными факторами.

13. Нами впервые было установлен факт снижения активности пируватдегидрогеназы на модели сосудистой изоляции печени, тогда как в других клини-

ческих ситуациях на других органах ранее аналогичный эффект был известен. Есть несколько основных идей относительно механизмов данного эффекта. С одной стороны, действительно может быть адаптивной реакцией, связанной с ограничением окислительного стресса: в условии гипоксии снижается активность IV комплекса дыхательной цепи и в этих условиях основным источником продукции активных форм кислорода становится I комплекс, субстратом которого является восстановленный НАД. Поэтому снижение активности пируватдегидрогеназного комплекса и продукции восстановленных коферментов может обеспечить ограничение развития и прогрессирования окислительного стресса при ишемически-реперфузионном синдроме. С другой стороны, показано, что пируватдегидрогеназный комплекс – мишень для активных форм кислорода, которая сравнительно легко повреждается и инактивируется ввиду сложного строения мультиферментного комплекса.

На заседании 28 октября 2025 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное значение для развития биохимии – разработка инновационных методов терапии повреждений печени, основанная на раскрытии новых патобиохимических механизмов и молекулярных мишеней ишемически-реперфузионного синдрома – присудить Попову К.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
доцент

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

28.10.25



Адамчик
Анатолий Анатольевич

Лапина
Наталья Викторовна