

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Лемещенко Алексея Викторовича на диссертацию Прозоровской Юлии Игоревны «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)**

### **Актуальность избранной темы исследования.**

В настоящее время изучение патобиохимических основ формирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии на фоне хронической обструктивной болезни легких является достаточно актуальным и перспективным исследованием. Прежде всего это связано с тем, что выявление специфических патобиохимических маркеров может способствовать разработке новых диагностических критериев для коморбидных форм артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, такие исследования могут привести к созданию новых фармакологических средств, механизм действия которых будет направлен на блокирование ключевых звеньев патогенеза, что в дальнейшем позволит упростить алгоритмы комбинированной лекарственной терапии. Это может существенно снизить риск обострений хронической обструктивной болезни легких и прогрессирования артериальной гипертензии. Именно к этой области исследования и относится тема диссертационной работы Прозоровской Ю.И.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

определяется наличием достаточного объема экспериментальных, клинических и лабораторных данных, а также использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам.

Новизна данного исследования не вызывает сомнений. В диссертационной работе впервые проведено комплексное изучение диагностического и прогностического значения уровней продуктов свободно-радикального окисления, в частности малонового диальдегида, а также активности ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков в крови пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезнью легких. Установлена их связь с развитием данной сочетанной патологии и определено, что уровень малонового диальдегида в эритроцитах пациентов может выступать как наиболее объективный показатель для оценки степени метаболических изменений при данной коморбидной патологии.

Впервые применен комплексный подход к оценке генетической компоненты подверженности коморбидной формы артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, заключающийся в изучении влияния полиморфизма генов, основных факторов систем биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной системы в популяции жителей Краснодарского края. Результаты такого подхода послужили основой для разработки модельного принципа, направленного на углубление понимания наследственной предрасположенности к коморбидным формам артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Это позволило автору выявить ключевые факторы, способствующие их развитию и установить различные варианты течения в отдельных популяционных группах. Кроме того, полученные данные могут стать основой для раннего прогнозирования и профилактики изучаемых заболеваний мультифакторной этиологии.

Помимо этого, впервые изучена и установлена степень взаимозависимости между генетическими и средовыми факторами в развитии универсальных патобиохимических сдвигов в организме больных, страдающих артериальной гипертензией и хронической обструктивной

болезнью легких, такие как воспаление, гипоксия, окислительный стресс, показаны особенности их формирования при различных генотипах и фенотипах заболевания.

Полученные в результате исследования материалы не вызывают сомнений в степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

**Научная и практическая значимость результатов исследования и рекомендации по их использованию.**

Представленные в диссертации данные имеют существенное теоретическое и практическое значение для биохимии, кардиологии и пульмонологии. Автором расширены представления о механизмах развития и роли окислительного стресса в развитии и течении мультифакториальных заболеваний у пациентов с различным генотипом защитно-адаптационных систем, в т.ч. и коморбидными формами мультифакториальных заболеваний таких как артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. Полученные в процессе исследования данные позволяют выделить ключевые звенья, определяющие сдвиги в системе про- /антиоксиданты при изучаемых патологиях, а также показано, что уровень окислительного стресса наиболее точно отражают маркеры процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов в тканях, прежде всего малоновый диальдегид.

Выявленные особенности распределения полиморфных вариантов изученных генов факторов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, иммунной регуляции и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных с мультифакториальными заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы позволяют сформировать новые представления о роли отдельных полиморфных вариантов генов и генных сетей в предикции развития и особенностях течения мультифакторной патологии, такой как артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких и их коморбидная форма.

Проведенные исследования являются основой для проведения полногеномных исследований в отдельных популяционных группах в комплексе с биохимическими показателями для формирования единого представления о взаимосвязи генетических и средовых факторов в развитии метаболических сдвигов при развитии мультифакторных заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Данные об особенностях полиморфизма изучаемых генов легли в основу создания и патентования программы ДНК-чипов (патент № 2833137), необходимых для раннего прогнозирования развития и оценки характера течения таких мультифакторных заболеваний как артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких и их коморбидная форма.

Результаты работы дают основание рекомендовать в качестве сопутствующей терапии артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и, особенно, их коморбидной формы, назначения антиоксидантов прямого действия (тиолсодержащих веществ, витаминов С, Е, А; препаратов на основе янтарной кислоты) для нейтрализации токсических продуктов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов под контролем уровня этих процессов в организме больных (определение уровня малонового диальдегида).

### **Оформление и содержание работы.**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений, список литературы, список иллюстративного материала, приложения. Работа иллюстрирована 44 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 43 российских и 93 иностранных источников. Все ссылки оформлены корректно, в соответствии с современными требованиями Государственного стандарта Р.7.0.11-2011. Иллюстративный материал оформлен в соответствии с ГОСТ 2.105.

Во введении обоснована актуальность темы, определена цель и задачи исследования, представлена научная новизна, и практическая значимость результатов исследования, чётко сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации приведен аналитический обзор литературы, который имеет единую концепцию и план написания, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования. В главе освещены проблемы этиологии, патогенеза и развития патобиохимических сдвигов при коморбидной форме артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Особое внимание уделено роли иммунных факторов, степени выраженности окислительного стресса и влиянию полиморфизмов генов исследуемых систем в патогенезе развития коморбидной формы артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала и описанию методологических принципов, использованных в работе. Методики исследования отобраны адекватно поставленным задачам, изложены достаточно логично и подробно. Приведено детальное описание лабораторных и статистических методов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных информативных методов, а также его грамотной статистической обработкой.

В третьей главе изложены результаты анализа состояния системы про-/антиоксиданты у исследуемых групп пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезни легких и их коморбидной формой. Автором установлено, что у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких отмечалась наиболее выраженная активация процессов свободно-радикального окисления, а также установлено, что реакция системы антиоксидантной защиты проявляется в изменении активности ее ферментного звена, за счет

повышения активности супероксиддисмутазы и снижения активности глутатион-S-трансферазы и каталазы.

В четвертой главе изучена характеристика полиморфизмов генов отдельных компонентов иммунной системы, системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и изложены результаты распределения генотипов данных полиморфизмов генов у исследуемых групп пациентов. Проведенный автором анализ основных характеристик полиморфизмов генов показал, что различие генотипов исследуемых полиморфизмов генов может по-разному оказывать влияние на развитие того или иного фенотипа заболевания, а также на выраженность патологически направленных метаболических процессов у исследуемых пациентов. Автором найдены различия в распределении определенных полиморфных вариантов генов исследуемых систем в группах больных как отдельных заболеваний, так и их коморбидной формы, которые представляют определенный интерес для формирования базы данных о генетических предикторах развития мультифакторных заболеваний.

В пятой главе проведен анализ показателей системы про-/антиоксиданты и клинико-лабораторных данных у исследуемых групп пациентов в зависимости от полиморфизма изучаемых генов. В результате проведенного анализа, автором выявлены наиболее значимые генотипы исследуемых полиморфизмов генов в формировании более выраженных патобиохимических сдвигов у пациентов как с отдельной нозологией, так и с сочетанными формами заболевания.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается, технически грамотно оформлена, содержит значительный объем новой информации и указывает на глубокое понимание автором изучаемой проблемы. Принципиальных недостатков и замечаний, спорных вопросов по выполненному диссертационному исследованию нет.

**Дискуссионные полжения и замечания по работе.** Для обсуждения автору предлагаю несколько вопросов:

1. Проводился ли популяционный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых генетических маркеров в когорте жителей Краснодарского края?
2. Наблюдались ли среди обследуемых пациентов лица, сменившие Арктическую зону Российской Федерации на климатический пояс Краснодарского края, если да, то в какую группу выборки чаще всего они были включены?
3. Чем обусловлена оценка активности глутатион-S-трансферазы, супероксиддисмутазы и каталазы при выборе методов исследования? Принимая во внимание, что не менее важные ферменты системы антиоксидантной защиты, такие как глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза в вашей работе не изучены.

Заданные вопросы ни в коем случае не умаляют достоинство настоящего диссертационного исследования и влияют на высокую оценку работы, являющуюся по многим позициям новаторской, а также открывающей новые перспективы в изучении вопросов метаболических сдвигов, а также поиска генетического компонента у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезнью легких.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Прозоровской Юлии Игоревны на тему: «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение актуальной научно-практической задачи, повышение эффективности диагностики развития артериальной гипертензия и хронической

обструктивной болезни легких с помощью ведущих молекулярно-генетических и биохимических маркеров.

По актуальности темы, научной новизне, научно-практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа Прозоровской Юлии Игоревны полностью соответствует требованиям, изложенным в п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Преподаватель кафедры организации и тактики медицинской службы  
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
доктор медицинских наук

Лемешенко Алексей Викторович

«31» октября 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж,  
Телефон: 8(812) 292-32-01;  
e-mail: lav\_1981@mail.ru

## Сведения

об официальном оппоненте Лемещенко Алексее Викторовиче по диссертации Прозоровской Юлии Игоревны на тему «Полиморфизмы генов и особенности метаболических сдвигов у пациентов с коморбидной формой артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) в диссертационный совет 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

| Фамилия, имя, отчество       | Год рождения, гражданство     | Место основной работы (с указанием организации, города, должность)                                                                                                                                                                                                                                             | Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)                            | Ученое звание (по специальности, кафедре) | Основные работы (за 5 лет, не более 15 в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК, по профилю диссертационной работы)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лемещенко Алексей Викторович | 1981 г., Российская Федерация | Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова) преподаватель кафедры организации и тактики медицинской службы | Доктор медицинских наук (3.3.3) – Патологическая физиология, (3.3.8) – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) | -                                         | 1. Диагностические критерии эндотелиальной дисфункции, субклинического атеросклероза и их взаимосвязь с полиморфизмом генов NOS3 И HIF1A у военнослужащих в экстремальных условиях Арктической зоны Лемещенко А.В., Гурина О.И., Цыган В.Н., Макаров А.Б., Криволуцкая Т.А., Берг Д.В., Кириллов А.С. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 25. № 4. С. 583-594.<br>2. Полиморфизмы генов BDNF (RS6265) и LIPC (RS2043085), ассоциированные с нарушением военной профессиональной деятельности в условиях Арктической зоны Лемещенко А.В., Цыган В.Н., Казакова Е.А. Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 5. С. 53-63.<br>3. Влияние носительства полиморфных вариантов гена рецептора серотонина 2A HTR2A (RS6313) на развитие артериальной гипоксемии и эндотелиальной |

|  |  |                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>194044, г. Санкт-Петербург,<br/>Академика Лебедева ул., д.<br/>6Ж<br/>8(812)292-32-01</p> |  | <p>дисфункции у военнослужащих в условиях хронической гипобарической гипоксии Лемещенко А.В., Цыган В.Н., Бурлов Н.Н., Гурская О.Е. Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 1. С. 78-84.</p> <p>4. Взаимосвязь полиморфизма гена печеночной липазы с жесткостью сосудистой стенки у военнослужащих в экстремальных климатических условиях Лемещенко А.В., Лысиков М.А. Педиатр. 2023. Т. 14. № 1. С. 73-80.</p> <p>5. Генетические маркеры психологического благополучия в военно-профессиональной деятельности военнослужащих Арктической зоны Лемещенко А.В., Гурина О.И., Деменева В.В., Довгая Н.А. Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16. № 2. С. 68-78.</p> <p>6. Патогенетическая оценка нарушения функции внешнего дыхания и ее взаимосвязь с полиморфизмом гена BDNF у военнослужащих в экстремальных условиях Арктической зоны Лемещенко А.В., Гурина О.И., Макаров А.Б., Берг Д.В. Российская Арктика. 2023. Т. 5. № 2 (21). С. 65-74.</p> <p>7. Полиморфные варианты гена BDNF (RS6265) и их ассоциация с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих Лемещенко А.В., Бурлов Н.Н., Гурская О.Е., Спивак И.М., Жекалов А.Н. Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 54-60.</p> <p>8. Ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (RS4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации Цыган В.Н., Лемещенко А.В., Трандина А.Е., Мигутин О.А., Ким А.Е. Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 81-86.</p> <p>9. Взаимосвязь креативности и генетических факторов у военнослужащих в условиях Арктического региона Спивак И.М., Лемещенко А.В., Агафонов П.В.,</p> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

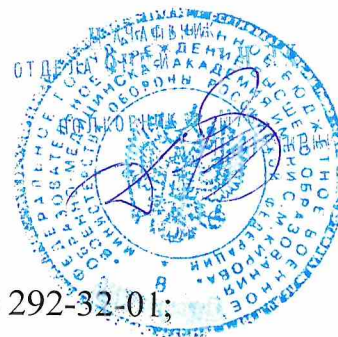
|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | <p>Халимов Ю.Ш., Жекалов А.Н., Гайдук С.В., Спивак Д.Л. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 139-146.</p> <p>10. Генетические корреляты креативности в экстремальных условиях Арктической зоны Российской Федерации: пилотное исследование Спивак И.М., Жекалов А.Н., Глушаков Р.И., Лемещенко А.В., Ныров В.А., Трандина А.Е., Шаповалов П.А., Захарчук А.Г., Спивак Д.Л. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 4. С. 431-442.</p> |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Преподаватель кафедры организации и тактики медицинской службы ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
доктор медицинских наук



Лемещенко Алексей Викторович

Подпись доктора медицинских наук  
Лемещенко Алексея Викторовича заверяю:



31.10.2025

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж; тел. 8(812) 292-32-01;  
Email: lav\_1981@mail.ru; официальный сайт: www.vmeda.org