УТВЕРЖДАЮ
ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», д.м.н., профессор
_____ Чуканов А.Н.
«20» 02 2026

ОТЗЫВ

оппонирующей организации УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» о научно-практической ценности диссертационной работы Лобановой Валерии Валерьевны «Роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Согласно рабочим документам ВОЗ «Патофизиология – это интеллект современного врача». Поэтому действительно патофизиология относится к фундаментальным медико-биологическим наукам.

Современная медико-биологическая наука в ходе бурного развития методологии и методов молекулярной биологии, генетики и медицинских технологий формирует основу для клинической практики - диагностики, лечения и профилактики болезней и патологических процессов, вызываемых действием экзогенных и эндогенных патогенных факторов. Её достижения могут быть положены в комплекс базовых принципов для построения социального государства. Одновременно, патологическая физиология, как интегральный компонент патофизиологии в широком смысле, обеспечивает клиническую медицину экспериментальной поддержкой, без которой невозможно дальнейшее развитие современной медицины. Одним из видов такой экспериментальной поддержки являются результаты исследования, выполненного Лобановой В.В. на тему «Роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести (экспериментальное исследование)». Это исследование принимает особое значение, потому что в современном мировом сообществе, и в том числе в нашей Республике Беларусь, алкоголизм и различные виды алкогольной интоксикации, как и их осложнения, становятся тяжёлым социальным бременем для экономики любого государства. Отметим, что совершенствование рекламы и интенсификация продажи алкогольной продукции могут привести к определённым экономическим и налоговым выигрышам, но бремя материальных последствий и людского горя, во много

раз перекрывает такие выигрыши. Кстати, по американской биомедицинской статистике ежегодно почти 250 миллиардов долларов США представляют собой экономические издержки государства и страховых компаний. Сказанное без сомнения подчёркивает существенную актуальность определения цели и задач диссертации Лобановой Валерии Валерьевны, представленных на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Ещё раз отметим, что проблема алкоголизма, алкогольной зависимости и острой и хронической алкогольной интоксикации при этиологической ясности с патофизиологической точки зрения, оставляет многие вопросы патогенетических механизмов алкоголизма, которые до сих пор остаются неразрешенными. Поэтому, как подчёркивал великий русский и советский физиолог, лауреат Нобелевской премии Иван Петрович Павлов: «Только пройдя через огонь эксперимента, вся медицина станет тем, чем быть должна, т. е. сознательной, а следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей...». Отсюда, экспериментальная научная работа на вышеназванную тему, выполненная Лобановой Валерией Валерьевной, приобретает характер серьёзной современной актуальности.

Повседневная общественная жизнь показывает, что даже умеренное употребление пищевых продуктов, содержащих алкоголь или пищевой этанол, вызывает многообразное и широкомасштабное воздействие на организм человека, прежде всего, практически на все нейрохимические системы головного мозга. По мнению отечественных психиатров и токсикологов, достаточно серьёзная часть хорошо образованных и социально обеспеченных людей употребляет алкоголь. Доказано, что даже в относительно небольших дозах употребление алкогольсодержащих продуктов способно ухудшать течение многих соматических заболеваний и патологических процессов. Алкоголь может разрегулировать метаболизм лекарственных веществ в печени, нарушить функцию механизмов их детоксикации. Более того, постоянное употребление высоких доз алкоголя может обострять явления хронического панкреатита или способствовать ухудшению течения инсулиннезависимого сахарного диабета. Приводить к депрессии или к различным видам невротических и навязчивых состояний, к асоциальным поступкам. Неумеренное употребление алкоголя повышает риск возникновения онкологических заболеваний, патологии сердечно-сосудистой системы, например, привести к аггравации эссенциальной гипертензии вследствие подавления адекватной активности гуморальной депрессорной системы или значительной активации симпатоадреналовых механизмов. Могут нарушаться механизмы эндокринной регуляции, способствующие тяжёлой степени женского алкоголизма, образованию артериальных или венозных тромбов, бесплодию, невынашиванию беременности, а у мужчин – к нарушению сперматогенеза, азооспермии. Статистически предполагают, что продолжительность жизни в результате алкоголизма сокращается почти на 10 лет.

Естественно, этанол как основной компонент алкогольной продукции, действует как стрессор или «аллостатическая нагрузка», в современной терминологии стресса. В этих условиях включаются адаптационные компенсаторно-приспособительные реакции и механизмы, направленные на детоксикацию экзогенного алкоголя и на активацию метаболических, регуляторных и физиологических реакций. К таким адаптационным и компенсаторным процессам относятся, прежде всего ферментативные реакции– печёночные механизмы детоксикации: монооксигеназная система, реакции с участием системы цитохромоксигеназы («фермент Варбурга») и цитохромов системы Р450, реакции конъюгации и детоксикации избыточно образовавшегося и токсичного ацетальдегида.

Наступающие сдвиги в детоксикационной функции печени, в прооксидантно-антиоксидантном статусе, в процессах термогенеза, изученных в исследовании Лобановой В.В., – ярко иллюстрирует системный характер происходящих патогенетических событий при хронической алкогольной интоксикации у экспериментальных крыс-самцов.

Учитывая имеющиеся сведения о статистической значимости (т.е., достоверности) модификации активности аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии, и что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для NO-синтазы и образования NO, у автора рецензируемой кандидатской диссертации возникли достаточно объективные основания предполагать, что при алкогольной хронической интоксикации их активность будет изменяться. Это может отражаться на состоянии механизмов синтеза NO, который играет серьёзную роль в процессах детоксикации ксенобиотиков, а также в состоянии процессов перекисного окисления липидов, способствующих либо усилению повреждения тканей, либо их защите от токсического действия экзогенного алкоголя.

Это особенно важно, если принять во внимание известные нарративные сведения о том, что употребление алкоголя в умеренных количествах не причиняет особого вреда, а вот чрезмерное его употребление на протяжении длительного периода может нанести серьезный ущерб здоровью. Именно поэтому представлялось действительно логичным и необходимым выяснение особенностей процессов детоксикации и развития окислительного (оксидативного) стресса при экспериментальной хронической этаноловой интоксикации (ХЭИ) различной степени тяжести и роли аргиназы печени и NO в их патогенезе. Хотя из научной работы Валерии Валерьевны возникает правомерный вопрос, а не является ли факт, что умеренные дозы алкоголь содержащих продуктов так уж безвредны или даже полезны, как некоторые считают.

Из сказанного вполне доказателен тот факт, что тема исследования рассматриваемой нами кандидатской диссертации, актуальна, а экспериментально полученные выводы позволяют не только выяснить статистическую значимость (т.е. достоверность) изменений активности аргиназы печени и механизмов синтеза NO в процессах детоксикации и

перекисного окисления липидов, вызванных хронической алкогольной интоксикацией различной степени тяжести, смоделированной в опытах на крысах-самцах, подтверждают эти обстоятельства. Не исключено, что на основании научного анализа полученных автором рассматриваемой нами кандидатской диссертации данных, также можно наметить новое направление разработки более эффективных подходов к коррекции нарушенных экзогенным алкоголем процессов, способствующих повышению устойчивости организма к его повреждающему действию, например, посредством применения тех фармакологических средств, которые могут направленно изменять активность печёночной аргиназы и, соответственно, улучшать детоксикационную функцию печени. Здесь очень важно принимать во внимание тот факт, что аргиназа имеет не менее двух энзиматических изоформ – аргиназа I и аргиназа II. К тому же «общая или суммированная» аргиназа функционально «ин виво» может проявлять неожиданные свойства, например, из-за преимущественного функционирования цитоплазматической изоформы, либо, менее эффективно, – митохондриальной изоформы. Поскольку многие годы, изучая свойства сложных и мультифункциональных систем таких как ренин-ангиотензиновая, система эйкозаноидов и простаноидов, свёртывания крови и фибринолиза, динамических свойств тромбоцитов, особенно в механизмах нарушения регуляции артериального давления, нам известны сведения о глубоких функциональных их взаимоотношениях с активностью аргиназы и состоянием аргинин-орнитин-цитруллинового цикла и активности карбамоилтрансферазы. Однако, напоминание об этих известных научных данных лишний раз должно восприниматься как серьёзное значение рассматриваемой кандидатской диссертации Лобановой В.В. не только как получение новых научных фактов, расширяющих арсенал современных знаний о патогенезе алкогольной хронической интоксикации, но и как постановка новых вопросов исследовательского интереса и научного характера. В этом явный выигрыш рассматриваемого нами диссертационного исследования, представляемого диссертацией Лобановой Валерией Валерьевной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности – патологическая физиология.

Соответствие содержания диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите

Диссертация Лобановой В.В. «Роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести (экспериментальное исследование)» является обстоятельным и, в целом, завершенным научным исследованием. Цель и задачи, сформулированные положения, выносимые на защиту, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, избранные методы исследования, выбор экспериментальной модели, соответствующей современным требованиям к экспериментам такого рода, а также содержательная часть

работы соответствуют специальности 14.03.03 – патологическая физиология и отрасли медицинские науки.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

В ходе выполнения диссертационной работы соискателем получены новые сведения в области экспериментальной патологической физиологии и медицины, изучения мало разработанных до настоящего времени особенностей патогенеза экспериментальной хронической алкогольной интоксикации различной степени тяжести. Диссертантом доказана статистическая значимость состояния активности аргиназы печени и монооксида азота (NO), как факторов защитного и возможного болезнетворного, усугубляющего патогенетические проявления хронической алкогольной интоксикации действия. Получены экспериментальные доказательства, что направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации этанолом явно зависят от степени тяжести хронической алкогольной интоксикации, что позволяет рассматривать активность аргиназы печени как потенциальный биомаркёр прогрессирования глубины этой интоксикации в зависимости от степени тяжести такой патологии.

Эти доказательства важны для понимания механизмов алкогольного повреждения печени, и могут послужить научным обоснованием минимизации последствий хронической этаноловой интоксикации для разработки новых фармацевтических средств, способных отрегулировать адекватность защитных, саногенетических механизмов, нарушенных действием этанола при хронической алкогольной интоксикации.

Исследования проведены с использованием современных методов, адекватных цели и задачам диссертационного исследования, выполненного Лобановой В.В. Полученные данные детально проанализированы автором диссертации и обработаны современными статистическими методами, что определяет обоснованность и статистическую достоверность сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Учёная степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Лобановой В.В. за совокупность новых научных результатов в области экспериментальной медицины, позволивших установить ранее малоизвестную роль аргиназы печени в патогенезе хронической алкогольной интоксикации, полученных на достаточном экспериментальном материале (375 крыс), включающих:

– доказательство участия аргиназы печени и монооксида азота в изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного

стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом различной степени тяжести, направленность и выраженность которых зависят от активности детоксикационных систем печени;

– установление статистической значимости понижения активности аргиназы печени как важнейшего патогенетического фактора хронической этаноловой интоксикации;

– выявление зависимости изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени и их выраженности при хронической интоксикации этанолом от уровня трийодтиронина в плазме крови;

– выяснение важности (значимости или достоверности) роли монооксида азота в развитии характерных изменений в процессах детоксикации и образования ПОЛ при хронической алкогольной интоксикации различной степени тяжести с участием системы суммарной аргиназы, как бинуклеарного с валентностью Mn^{2+} металлоэнзима, способного обезвредить токсичный аммиак, посредством его превращения в мочевину. Этот вывод можно рассматривать как гипотезу, вполне уместную в данном диссертационном исследовании, потому что фармакологическое ингибирование аргиназы может позволить сохранить концентрацию
L-аргинина, необходимого для активации eNOS, которая в эндотелиальной системе печени снижается из-за разобщения eNOS под действием этанола.

Полученные данные вносят существенный вклад в развитие представлений о механизмах алкогольной патологии, а также являются научным обоснованием для разработки новых эффективных способов минимизации гепатотоксического действия этанола, повышения устойчивости организма к длительной этаноловой интоксикации и имеют практическое значение для лабораторной диагностики степени тяжести хронической алкогольной интоксикации и составления прогноза течения такой патологии.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Она посвящена решению важной научной задачи патологической физиологии и экспериментальной медицины.

Объем выполненной работы, содержание полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы свидетельствуют о соответствии научной квалификации степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение

Диссертационная работа Лобановой Валерии Валерьевны «Роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного

стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология, отрасли медицинские науки.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, обоснованности и достоверности полученных результатов, научной новизне и практической значимости диссертация Лобановой В.В. является фундаментальной научно-исследовательской работой, имеющей важное значение для медицинской науки и практики, отвечает всем требованиям пп. 19–20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий ВАК Республики Беларусь», предъявляемых к кандидатским диссертациям, так как содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых обеспечит решение важных прикладных задач – разработку новых подходов к оценке степени тяжести метаболических расстройств при хронической этаноловой интоксикации, способов повышения устойчивости организма к длительной алкогольной интоксикации, а также является научным обоснованием для разработки новых подходов эффективной коррекции физиологических функций при данной патологии.

Лобановой В.В. может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология за новые научные результаты в области экспериментальной медицины, позволившие установить ранее неизвестную роль аргиназы печени в патогенезе хронической алкогольной интоксикации, полученные на достаточном экспериментальном материале (375 крыс), включающие:

– доказательство участия аргиназы печени и монооксида азота в изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанола различной степени тяжести, направленность и выраженность которых зависят от ее активности;

– установление статистической значимости понижения активности аргиназы печени как важнейшего патогенетического фактора хронической этаноловой интоксикации;

– выявление зависимости изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени и их выраженности при хронической интоксикации этанолом от уровня трийодтиронина в плазме крови;

– доказательства значимости монооксида азота в развитии характерных изменений в процессах детоксикации и ПОЛ при хронической алкогольной интоксикации различной степени тяжести.

Полученные данные решают актуальную научную задачу по установлению достоверной значимости активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса при хронической алкогольной интоксикации различной степени тяжести, что вносит существенный вклад в совершенствование представлений о патогенезе хронической этаноловой интоксикации, а также имеют прикладное значение для разработки новых подходов к эффективной коррекции физиологических

функций при данной патологии, повышения устойчивости организма к длительной алкогольной интоксикации и имеет практическое значение для лабораторной диагностики степени тяжести хронической алкогольной интоксикации, прогноза ее течения.

Отзыв одобрен на совместном заседании сотрудников кафедр анатомии человека; гистологии, цитологии и эмбриологии; доказательной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПК и ПК; медицинской биологии и общей генетики; нормальной физиологии; общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК; патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК; патологической физиологии; психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК. учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет», проведенном согласно приказу ректора № 72-нир от 05.10.2026 с изменениями и дополнениями (протокол заседания № 5 от 20.10.2026 г.) на основе обсуждения диссертации, устного доклада соискателя и заключения эксперта.

Присутствовало 41 сотрудник, в том числе докторов наук – 6 (5 д.м.н., 1 д.б.н.), кандидатов наук – 25 (9 к.м.н., 3 к.в.н., 13 к.б.н.), без ученой степени - 10.

Проведено открытое голосование по утверждению проекта отзыва.

В голосовании принимали участие 31 человек, имеющие ученую степень.

Результаты голосования: «за» – 31 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Председатель,
профессор кафедры нормальной
физиологии УО «ВГМУ»,
д.м.н., профессор В.И.Кузнецов

Эксперт,
профессор кафедры патологической
физиологии УО «ВГМУ»,
д.м.н., профессор Ю.Я.Родионов

Секретарь,
заведующий кафедрой патологической
физиологии УО «ВГМУ»,
к.б.н., доцент С.В. Лоллини

Личную подпись Кузнецова В.И., Родионова Ю.Я., Лоллини С.В.
ЗАВЕРЯЮ
СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ А.М.Коровкина

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» ОТДЕЛ КАДРОВ