Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Цыркунова Владимира Максимовича на диссертационную работу 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)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

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

Тема диссертации 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)», посвящена установлению роли аргиназы печени и монооксида азота (NO) в процессах детоксикации и развития оксидантного стресса у экспериментальных животных при хронической алкогольной интоксикации различной степени тяжести.

Содержание работы полностью соответствует формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология так как в ней представлены результаты экспериментальных исследований роли аргиназы печени и NO на модели хронической алкогольной интоксикации у животных, вызванной этанолом, которые могут быть на 100% экстраполированы на клинические дисциплины, в частности, гепатологию, клинико-лабораторную диагностику, психиатрию и наркологию.

По заявленным цели, задачам, содержанию, объектам, методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам и заключению диссертация соответствует отрасли 14.00.00 – медицинские науки, специальности 14.03.03 – патологическая физиология (пункты 2, 3, 9 области исследований), утвержденных приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116.

Актуальность темы диссертации

Около 15% смертей в трудоспособном возрасте в нашей стране связаны с употреблением алкоголя. В структуре смертности от цирроза печени (ЦП) в Республике Беларусь доля алкогольного ЦП составляет 42,8–63,4%. Как

правило развитию алкогольного ЦП предшествует длительное злоупотребление алкоголем: речь идет о постоянном (хроническом) употреблении алкоголя более 10 лет. Достоверно повышается риск формирования ЦП при приёме 40–80 г чистого этанола в день на протяжении минимум 5 лет. Несмотря на то, что заболеваемость ЦП у мужчин выше, у женщин при длительном употреблении алкоголя ЦП развивается быстрее и протекает более агрессивно, чем у мужчин.

Выбор темы диссертантом и направление научного поиска обоснованы, так как дозозависимые эффекты алкоголя на течение процесса детоксикации и развитие оксидативного стресса при хронической этаноловой интоксикации с учетом различной степени тяжести недостаточно изучены. Особенно актуальным является вопрос уточнения патогенетических механизмов, связанных с развитием осложнений при декомпенсированном ЦП, когда в эндотелии брыжеечных артерий активируется индуцибельная NO-синтаза (iNOS) и возникает избыток NO, способствующего формированию патологических артериовенозных шунтов в лёгких и развитию гепатопульмонального синдрома и гипоксемии.

Дисбаланс L-аргинин-NO системы при ЦП может усугублять повреждение печени. В частности снижение активности аргиназы печени (фермента, конкурирующего с NO-синтазой за L-аргинин) влияет на доступность субстрата для синтеза NO и детоксикационную функцию. NO способствует развитию оксидативного стресса, реагируя с супероксидом и образуя пероксинитрит, который повреждает клеточные структуры.

В связи с этим, тема диссертации, посвященная исследованию роли аргиназы печени и NO на модели хронической алкогольной интоксикации у животных, вызванной этанолом, является актуальным научно-практическим направлением в современной патологической физиологии и ряде клинических дисциплин, соответствует приоритетным направлениям, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» от 07 мая 2020 г. № 156.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

При выполнении диссертационной работы Лобановой В.В. получены новые данные о значимости активности аргиназы печени и NO в процессах детоксикации и перекисного окисления липидов (ПОЛ) при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести.

Автором впервые на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным ежедневным введением этанола в дозе 3,5 г/кг в течение 60 дней, установлено снижение активности показателей аргиназы, детоксикационной функции печени, температуры тела, уровня трийодтиронина в крови и повышение показателей оксида азота (NO_3^- / NO_2^-) , продуктов ПОЛ и активности АлАТ и АсАТ. С другой стороны, снижение дозы вводимого этанола до 1,0 г/кг массы животных в течение того же срока эксперимента приводило к противоположной направленности метаболических сдвигов: повышению активности аргиназы печени, процессов детоксикации и уровня трийодтиронина в крови, без изменения температуры тела, уровня NO_3^- / NO_2^- и активности АлАТ и АсАТ. По мнению автора, разнонаправленные сдвиги показателей, характеризующие детоксикационную функцию печени и оксидативный стресс, связаны с различной (дозозависимой) степенью тяжести хронической алкогольной интоксикации, что позволяют рассматривать показатель активности аргиназы печени в виде лабораторного биомаркера прогрессирования и оценки степени тяжести поражения печени при хронической алкогольной интоксикации.

Новизна научного положения, отражающего исследование состояния активности L-аргинин-NO системы, нитратов/нитритов и йодсодержащих гормонов при хронической алкогольной интоксикации (доза 3,5 г/кг в течение 60 дней), заключается в раскрытии механизма действия на процессы детоксикации у животных ингибитора N^{ω} – гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA), при введении которого животным происходят характерные изменения в процессах детоксикации и ПОЛ, сопровождающиеся менее выраженной степенью токсичности крови, продолжительности наркотического сна, уровня «средних молекул», диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оснований Шиффа и менее значимым снижением уровня трийодтиронина, в отличие от дозы этанола 1,0 г/кг в течение 60 дней, не приводящей к указанным изменениям.

Доказано, что при хронической интоксикации этанолом (доза 3,5 г/кг в течение 60 дней) у гипертиреоидных животных происходит более значимое угнетение активности аргиназы, детоксицирующей функции печени, повышение уровня NO_3^- / NO_2^- и отсутствует повышение температуры, в отличие от гипотиреоидных животных.

Инновационным направлением отличается задача автора, касающаяся исследованиям клеток Купфера в условиях их депрессии хлоридом гадолиния. Подавление активности клеток Купфера приводило к менее выраженным нарушениям со стороны показателей аргиназы, продуктов ПОЛ в крови и

печени животных и менее значимым повышением оксида азота, активности индикаторных ферментов и температуры тела, что имеет важное значение в механизмах реализации гепатотоксического действия этанола и разработке новых гепатопротекторов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование В.В. Лобановой выполнено самостоятельно на достаточном объёме экспериментального материала с использованием современных, применяемых в международной лабораторной практике методов исследования на репрезентативной выборке лабораторных животных. Представленные для анализа цифровые показатели в таблицах и выводы в конце рабочих глав, свидетельствует о достоверности результатов, заключения диссертации и рекомендаций, сделанных автором.

Использованные в диссертации материалы (объект исследования), предмет исследования и методы исследования соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и положениям, вынесенным на защиту, а также представленным результатам. Статистические критерии, которые автор применяла при обработке и анализе данных, показывают знание автором диссертации основ биомедицинской статистики, в связи с чем полученные результаты не вызывают сомнений. Проведение статистической обработки результатов исследования осуществлялось с применением программы STATISTICA 10 и пакета анализа данных Microsoft Excel. Первоначально осуществлялось изучение нормальности распределения данных в исследуемых выборках. Если исследуемые выборки имели нормальное распределение, то для их сравнения использовали параметрические критерии, если ненормальное – непараметрические. Вывод о статистической значимости отличий делали при $p<0,05$ и $p<0,01$. Для оценки силы и направления связи между исследуемыми переменными использовали корреляционный анализ в Microsoft Excel.

Подробный анализ диссертации и автореферата позволяет считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации В.В. Лобановой, обоснованными и достоверными, соответствующими общепринятым концепциям современной патофизиологии.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость результатов диссертационного исследования В.В. Лобановой состоит в том, что впервые автором показано, что показатели аргиназы печени, обеспечивающей выведение из организма аммиака, имеют разнонаправленный характер, зависящий от дозы длительно вводимого этанола. Дополнительно установлены особенности течения процессов детоксикации, липопероксидации, изменений в цикле NO и уровня йодсодержащих гормонов в крови в условиях хронической этаноловой интоксикации различной степени тяжести.

Автор установила зависимость изменений активности аргиназы, показателей детоксикационной функции печени, состояния клеток Купфера при хронической интоксикации этанолом от уровня трийодтиронина в крови.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что полученные новые экспериментальные данные, которые открывают ранее неизвестный аспект участия аргиназы печени в патогенезе хронического алкогольного поражения печени, важны для понимания механизмов формирования патологических и компенсаторно-приспособительных реакций организма в условиях длительной интоксикации этанолом и разработки новых отечественных фармакологических средств гепатопротективного действия.

Социальная и экономическая значимость диссертации состоит в использовании предложенных автором показателей оценки функционального состояния печени у пациентов с алкогольными и другими поражениями печени в клинических условиях, что позволит осуществить своевременную диагностику осложнений, связанных с нарушением процессов детоксикации у пациентов, продлить им жизнь и снизить прямые и косвенные расходы на лечение и реабилитацию данного контингента.

Результаты диссертационного исследования используются в образовательном процессе на кафедре патологической физиологии Гродненского государственного медицинского университета, кафедрах патологической физиологии и психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», кафедрах патологической физиологии и психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом ФПК и ПК УО «БГМУ», кафедре нормальной и патологической физиологии УО «ГГМУ».

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 35 печатных работ. Из них 15 статей в изданиях, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь; 13 –

статей в сборниках материалов международных научных конференций; 7 тезисов докладов в сборниках материалов международных и республиканских съездов, симпозиумов, конференций. Единоличных публикаций – 4.

Автором представлены 8 актов внедрении в образовательный процесс. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных и республиканских научно-практических конференциях.

Таким образом, применение соответствующих методов исследования, адекватная статистическая обработка результатов, комплексный анализ экспериментальных данных, полноценная опубликованность всех полученных материалов и их обсуждение на профильных научных мероприятиях, позволяют считать полученные выводы обоснованными и достоверными.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Лобановой В.В. соответствует требованиям п. 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2024 №560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190.

С точки зрения требований к оформлению работы, диссертация и автореферат содержат все структурные части, предусмотренные Инструкцией по оформлению квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата наук, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 г. № 3 (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Существенных замечаний, способных повлиять в целом на положительный отзыв, нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Представленная диссертация Лобановой Валерии Валерьевны 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)» является самостоятельно выполненным и завершенным квалификационным научным исследованием в области патологической физиологии.

Диссертация содержит принципиально новые научные результаты, совокупность которых является крупным достижением в соответствующей отрасли науки. Новые научные результаты, полученные в ходе выполнения

диссертации, могут обеспечить приоритет Республики Беларусь в области патологической физиологии и смежных дисциплинах, изучающих закономерности возникновения, развития и исхода болезней печени, особенностей и характера изменения физиологических функций при алкогольных поражениях печени, вызванных хронической алкогольной интоксикацией.

Обоснование актуальности исследования, точная формулировка цели и задач, подробный анализ отечественной и международной литературы по изучаемой проблеме, значительный вклад автора в проведении эксперимента на животных, комплексная статистическая обработка материала, объективный анализ результатов исследования и логическая трактовка полученных научных данных и сформулированных выводов, достаточный уровень внедрения результатов исследования в учебный процесс в медицинских ВУЗах Республики Беларусь, позволяют считать, что научная квалификация Лобановой Валерии Валерьевны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Анализ текста диссертации и автореферата, методов исследования, новизны и научно-практической значимости полученных результатов, а также их апробация на научных конференциях и опубликованность в рецензируемых журналах свидетельствуют о высокой научной квалификации автора, которые полностью соответствуют требованиям п. 20 и п. 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» ВАК Республики Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. №506 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. №190), предъявляемым к соискателям ученых степеней, а соискатель достоин присуждения искомой степени по специальностям 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 по специальности 14.03.03 – патологическая физиология содержит новые научно обоснованные результаты исследований, использование которых обеспечит решение важных прикладных задач – установление патогенетических механизмов, детоксицирующей функции печени, разработку новых методов лабораторной диагностики и оценки степени тяжести расстройств, а также их коррекции

при хронической этаноловой интоксикации. Автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология за:

– доказательство зависимости изменений активности аргиназы печени и функционального состояния печени от дозы хронически вводимого животным этанола;

– установление разнонаправленных сдвигов в активности аргиназы и процессов липопероксидации при хронической этаноловой интоксикации, выраженность которых зависит степени повреждения печени;

– установление компенсаторно-приспособительной роли повышения активности аргиназы печени в патогенезе хронической этаноловой интоксикации;

– доказательство патогенетической роли трийодтиронина крови в развитии характерных изменений процессов детоксикации и пероксидации при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести;

– установление взаимосвязи монооксида азота и активности аргиназы при хронической этаноловой интоксикации различной тяжести.

Выражаю согласие на размещение отзыва официального оппонента на диссертацию 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)» на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Профессор кафедры инфекционных болезней
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор Цыркунов В.М.

19.10.2026

Подпись Цыркунова В.М. заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
С.В.Захарчук
«19» 10 2026 г.

Установа адукацыі "Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт" Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь
Аддзел кадраў