

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор

учреждения образования

«Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский

университет», д.м.н., профессор

А.Н. Щупакова

«10» сентября 2024 г.

ОТЗЫВ ОПОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Билецкой Елены Степановны

«Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования»

представленной к защите в совет Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология, отрасли – медицинские науки

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» доцента Чуканова А.Н. от 30.08.2024 № 90-нир, на основании п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 №190), п.п.38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утверждённого Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2) и обращением диссертационного Совета Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» № 03-10/6143 от 22.08.2024 г – 10 сентября 2024 года проведено научное собрание сотрудников кафедр нормальной физиологии; патологической физиологии; внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК; госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК; доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК; общей врачебной практики; общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК; общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК; пропедевтики внутренних болезней; факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК (протокол № 11) по обсуждению диссертационной работы Билецкой Елены Степановны «Кислородсвязывающие свойства крови в

условиях влияния озона и механизмы их формирования» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология по подготовке отзыва оппонировающей организации.

Председатель научного собрания	Родионов Ю.Я. – профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук, профессор
Секретарь научного собрания	Зайцева В.В. – доцент кафедры нормальной физиологии, кандидат биологических наук, доцент
Эксперт	Кузнецов В.И. – профессор кафедры нормальной физиологии, доктор медицинских наук, профессор

Исследование выполнено в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» под научным руководством заведующего кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» доктора медицинских наук, профессора Зинчука Виктора Владимировича.

Заслушан доклад Билецкой Елены Степановны, содержащий основные результаты исследования.

Выступил эксперт – профессор кафедры нормальной физиологии, д.м.н., Кузнецов Владимир Иванович, в докладе которого отражено следующее:

Актуальность темы диссертации

Озон используется в лечении и реабилитации пациентов с различными заболеваниями, что связано с его положительным воздействием на функционирование различных систем организма. При озонировании качественно улучшается состояние эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также расширяются капилляры. Поэтому озонотерапия применяется при заболеваниях сосудов, гепатитах, болезнях суставов, для предупреждения токсикозов беременных и в геронтологии. В механизмах действия озона участвуют такие газотрансмиттеры, как монооксид азота и сероводород. Кроме этого в регуляции кислородсвязывающих свойств крови важную роль играют и такие факторы, как углекислый газ и кислород. Особого внимания заслуживает выявление эффекта озона непосредственно на кислородсвязывающие свойства крови на уровне эритроцитов и механизмы его действия с участием системы газотрансмиттеров при различных концентрациях кислорода и углекислого газа. Однако, влияние указанных факторов в механизмах положительного действия этого животворящего газа изучено недостаточно и исследованию этих вопросов посвящена диссертация Билецкой Е.С.

Диссертационное исследование Билецкой Е.С. соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 – Медицина и фармация), а также приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента РБ от 07.05.2020 № 156 (п. 2 – Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии производства) и выполнено в рамках проектов: ГПНИ «Изучить молекулярно-генетические NO-зависимые механизмы формирования кислородного гомеостаза и его нарушений» (№ 20190511, срок выполнения: 2019–2020 гг.); «Изучить значение NO-зависимых механизмов формирования кислородсвязывающих свойств эритроцитов в адаптивных реакциях на гипоксию различного генеза» (№ 6796483, срок выполнения: 2021–2023 гг.); научно-исследовательской работы учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Исследование стресс-лимитирующих и стресс-реализующих механизмов адаптации организма» (№ 0170643, срок выполнения: 2017–2021 гг.); международного научного проекта «БРФФИ–РФФИ-2020» «Исследование роли газотрансмиттеров в механизмах транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения» (№ 20201301, срок выполнения: 2020–2022 гг.).

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

Область диссертационной работы Билецкой Е.С. «Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования» по цели и задачам, объекту и предмету исследования, содержанию, положениям, выносимым на защиту, рекомендациям и выводам соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 03.03.01 – физиология (п.3, паспорт специальности 03.03.01 – физиология, утверждённый приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 6 марта 2018 г. № 64), по которой работа представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Достоверность результатов проведённых исследований, обоснованность выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как основывается на достаточном экспериментальном материале. Проведён анализ данных, полученных от 92 экспериментальных животных. Дизайн

исследования соответствует поставленной цели и задачам. Методы исследования современные, методы компьютерного анализа подтверждают достоверность полученных результатов.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой значимости полученных результатов

Все экспериментальные исследования, статистическая обработка полученных цифровых данных, подготовка иллюстративного материала и написание рукописи диссертации выполнены лично соискателем. Соискатель самостоятельно осуществлял постановку модели эксперимента по изучению влияния озона на кислородсвязывающие свойства крови в условия *in vitro*, набор материала с формированием экспериментальных групп, забор крови и проведение последующих биохимических исследований. Автором создана и упорядочена база данных и проведён анализ полученных результатов, подготовлены публикации. По каждой главе и работе в целом имеются выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научным руководителем была предложена тема диссертации, её методическое решение, оказана консультативная помощь в организации экспериментов и обсуждении результатов.

Автор работы уделил значительное внимание аналитическому обзору литературы, а также анализу и обсуждению полученных результатов. В данных разделах были изложены современные представления о физиологических эффектах озона как на организм в целом, так и, в частности, на систему крови и её компоненты, а также о роли газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода), парциального давления кислорода и углекислого газа в изменении кислородсвязывающих свойств крови. Личный вклад соискателя в выполнение диссертации на разных этапах составляет 80-85%.

Апробация диссертации

По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ: из них 11 статей в научных рецензируемых журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении учёных званий (7,85 авторских листа), 8 из которых опубликованы в зарубежных журналах, 28 публикаций в рецензируемых научных сборниках, а также в сборниках материалов и тезисов докладов научных конференций (4,55 авторских листа), 1 патент Республики Беларусь на изобретение (0,26 авторских листа). Объём всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 12,7 авторских листа. Результаты, полученные в ходе исследования, были представлены на 19 научных форумах и обсуждены как на республиканском, так и на

международном уровнях. Основные результаты исследований, включённые в диссертацию, используются в учебном процессе университетов медико-биологического профиля Республики Беларусь и стран ближнего зарубежья (10 актов о внедрении результатов исследования в учебный процесс), получено 6 удостоверений на рационализаторские предложения. Публикации полностью отражают научный материал, представленный в диссертации.

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

Автором впервые установлено, что воздействие озонированным изотоническим раствором натрия хлорида (в концентрации 2, 6, 10 мг/л) в опытах *in vitro* дозозависимо приводит к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду, активации продукции монооксида азота и сероводорода, что подтверждается увеличением содержания общих нитрат/нитритов и сероводорода в плазме крови. При этом режиме воздействия данным физическим фактором отмечается дозозависимый рост активности процессов свободнорадикального окисления, уровня антиоксидантной защиты.

Экспериментально доказано, что действие озонированным изотоническим раствором натрия хлорида (в концентрации 6 мг/л) на кровь в присутствии нитроглицерина усиливает эффект данного газа на кислородсвязывающие свойства крови, уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, при этом кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо, повышает концентрации нитрат/нитритов, сероводорода в плазме крови.

Определено, что ингибитор синтеза сероводорода пропаргилглицин при воздействии озоном уменьшает показатели кислородсвязывающих свойств крови и уровень нитрат/нитритов в плазме крови. Нитроглицерин в комбинации с натрия гидросульфидом увеличивает влияние данного газа на показатели сродства гемоглобина к кислороду и активирует антиоксидантную систему защиты. Механизмы данных эффектов реализуются за счёт влияния на внутриэритроцитарные модуляторы, что подтверждается ростом показателей кислородсвязывающих свойств непосредственно в суспензии эритроцитов.

Впервые выявлено, что озонированный изотонический раствор натрия хлорида при высоком и при низком парциальных давлениях углекислого газа, высоком парциальном давлении кислорода, а также в условиях воздействия нитроглицерина и гидросульфида натрия на кровь, приводит к увеличению показателей, отражающих кислородсвязывающие свойства крови и увеличению концентраций нитрат/нитритов и сероводорода. Добавление нитроглицерина при разных парциальных давлениях кислорода и низком парциальном давлении

углекислого газа в условиях действия озона уменьшает сродство гемоглобина к кислороду.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

Результаты проведенного исследования можно рекомендовать специалистам физиологам и клиницистам для понимания положительных эффектов озона на кислородсвязывающие свойства крови при её озонировании. Можно также рекомендовать широкое внедрение полученных данных в учебные процессы учреждений медицинского образования на кафедрах нормальной и патологической физиологии, биохимии, кафедрах терапевтического профиля, а также на кафедре анестезиологии и реанимации.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Научная квалификация Билецкой Елены Степановны в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Сформулированные в диссертационной работе выводы и рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, основаны на анализе достаточного объёма материала, полученного с применением современных методов исследования, и корректной статистической обработке полученных данных. Подробное описание методологии и объём исследования, содержащиеся в соответствующей главе диссертации, позволяют заключить о соответствии избранных методов направлению научного поиска, определённому гипотезой исследования и о достоверности полученных данных.

Основные положения и результаты диссертационной работы имеют достаточный уровень апробации, опубликованы в открытой печати и представлены на отечественных и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 40 печатных работ: из них 11 статей в научных рецензируемых журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 8 из которых опубликованы в зарубежных журналах, 28 публикаций в рецензируемых научных сборниках, а также в сборниках материалов и тезисов докладов научных конференций, 1 патент Республики Беларусь на изобретение.

Диссертация «Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования» написана грамотно, её текстовая часть по ходу изложения снабжена рисунками и таблицами, что облегчает понимание

сути излагаемого материала. Все этапы диссертационного исследования имеют логическую последовательность. Содержание автореферата достаточно полно отражает содержание диссертации. Список использованных источников, представленный в диссертации, включает значительное количество публикаций последних лет.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 – Медицина и фармацевтика), а также приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (п. 2 – Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии производства).

На основании изучения диссертации и автореферата Билецкой Елены Степановны, анализа доклада, её ответов на вопросы, выступления эксперта и участников научного собрания, дискуссии, уровня теоретической подготовки соискателя, личного вклада, владения современными лабораторными методами исследования кислородсвязывающей системы крови, методами определения газотрансмиттеров (NO, H₂S) и другими методиками, а также способности интерпретировать полученные данные, можно заключить, что научная квалификация Билецкой Елены Степановны соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук.

Замечания

Принципиальных замечаний научного и методологического характера нет. Но имеет место быть в некоторых случаях незаконченность мысли в отдельных предложениях, отсутствие или излишние знаки препинания, неудачные литературные обороты. Все эти замечания являются непринципиальными и не снижают ценности данной диссертации.

Заключение

На основании проведенной экспертизы можно заключить, что диссертационная работа Билецкой Е.С. «Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук – это самостоятельное, законченное квалификационное научное исследование и содержит новые, научно обоснованные результаты.

По своей новизне и научно-практической значимости, актуальности, объёму выполненных исследований диссертационная работа соответствует

установленным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.п. 19-21 «Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь» от 17 ноября 2004 года № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология (отрасли – медицинские науки) может быть присуждена Билецкой Елене Степановне за:

- получение новых данных, расширяющих представление о механизмах действия озона в экспериментах *in vitro*, что проявляется в дозозависимом снижении сродства гемоглобина к кислороду и увеличении продукции монооксида азота и сероводорода;
- обоснование положения, что действие озонированного изотонического раствора натрия хлорида при добавлении нитроглицерина вызывает выраженный сдвиг кривой диссоциации вправо, что сопровождается повышением уровней нитрат/нитритов и сероводорода в плазме крови;
- выяснение факта, что добавление ингибитора синтеза сероводорода DL-пропаргилглицина уменьшает эффект озона на кислородсвязывающие свойства крови;
- определение вклада внутриэритроцитарных механизмов в реализации эффекта озонированного изотонического раствора натрия хлорида на сродство гемоглобина к кислороду;
- доказательство положения, что воздействие озонированным изотоническим раствором натрия хлорида *in vitro*, на фоне предварительной обработки смесями с высоким и низким парциальным давлением углекислого газа и кислорода изменяет показатели кислородсвязывающих свойств крови, влияет на формирование прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях модификации системы газотрансмиттеров.

Отзыв на диссертационную работу Билецкой Елены Степановны «Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования» составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя состоявшегося 10 сентября 2024 г. (на основании приказа ректора УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» доцента Чуканова А.Н. от 30.08.2024 № 90-нир), а также проекта отзыва, подготовленного экспертом и утвержденного на научном межкафедральном собрании сотрудников кафедр Витебского государственного медицинского университета: нормальной физиологии; патологической физиологии; внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК; госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК; доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК; общей врачебной практики;

общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК; общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК; пропедевтики внутренних болезней; факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, протокол собрания № 11.

На научном собрании присутствовало 34 человека, в том числе 24 человека, имеющих ученую степень, из них: доктора медицинских наук – 6; кандидатов медицинских наук – 8, кандидатов биологических наук – 10.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень. Результаты голосования: «за» – 24 человека, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Выражаем согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

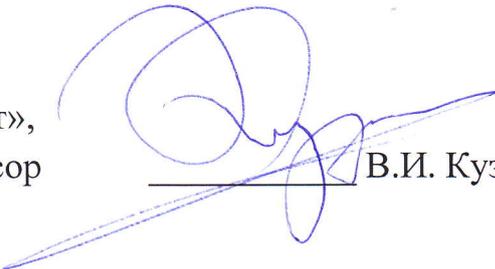
Председатель научного собрания:

профессор кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор


Ю.Я. Родионов

Эксперт:

профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор


В.И. Кузнецов

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кандидат биологических наук, доцент


В.В. Зайцева

Отзыв поступил в совет

Соискатель с отзывом ознакомлен

Личную подпись Родионова Ю.Я., Кузнецова В.И., Зайцевой В.В.

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам

10.09.2024

 А.М. Коровкина