

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**на диссертацию Билецкой Елены Степановны**

**«Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования»**, представленную на соискание

**ученой степени кандидата медицинских наук**

**по специальности 03.03.01 – физиология**

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

Диссертация Билецкой Е.С. соответствует специальности 03.03.01 – физиология и медицинской отрасли науки, так как данный научный труд посвящен выявлению основных закономерностей изменения кислородсвязывающих свойств крови и параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса под влиянием озона в условиях модификации физиологической системы газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода), в том числе, при различных значениях напряжения кислорода и углекислого газа, что позволило обосновать новые пути коррекции кислородсвязывающих свойств крови в условиях ее нарушений при различных формах патологии человека, сопровождающихся гипоксией.

**Актуальность темы диссертации.**

Данная диссертация посвящена выяснению механизмов влияния озона на кислородсвязывающие свойства крови и использованию полученных данных для повышения эффективности коррекции гипоксических состояний организма, возникающих при самых разных нарушениях жизнедеятельности. Как известно, гипоксические состояния сопровождают практически все болезни человека, во многих случаях лежат в основе их патогенеза и причин смерти. Даже гипероксия, как известно, может приводить к гипоксии. Поэтому разработка эффективных способов борьбы с гипоксией на основе глубокого изучения механизмов развития гипоксических состояний является приоритетным направлением современной физиологии и медицины.

Одним из способов коррекции гипоксических состояний является использование озона, который, в частности, может оказывать свой эффект путем влияния на кислородсвязывающие свойства крови. Однако исследование эффективности такого подхода показывает существенные различия в разных условиях его применения. На эффективность антигипоксического действия озона могут влиять различные эндогенные регуляторы, также изменяющие кислородсвязывающие свойства крови и модулирующие

оксигенирующий эффект озона. Модулировать влияние озона на кислородсвязывающие свойства крови могут такие эндогенные регуляторы как газотрансмиттеры, а именно монооксид азота и сероводород, эффект которых достаточно подробно изучен соискателем в данной диссертационной работе с учетом, в том числе, и таких факторов как напряжение в крови кислорода и углекислого газа.

Но мало изучить молекулярные механизмы регулирования озоном кислородсвязывающих свойств крови с участием различных модуляторов. Важно подобрать инструменты для повышения эффективности оксигенации тканей в рамках изученных механизмов. Автором выявлены и обоснованы такие возможности с использованием различных химических соединений, включая фармакологические средства, влияющих на уровень указанных газотрансмиттеров в организме.

Все вышесказанное, несомненно, указывает на актуальность выполненной работы.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту.**

Данная диссертационная работа выполнена в рамках следующих научных тем:

- “Изучить молекулярно-генетические NO-зависимые механизмы формирования кислородного гомеостаза и его нарушений” (ГПНИ “Фундаментальные и прикладные науки – медицине”, подпрограмма “Диагностика и терапия заболеваний”, срок выполнения 2019-2020 гг., № госрегистрации 20190511);

- “Изучить значение NO-зависимых механизмов формирования кислородсвязывающих свойств эритроцитов в адаптивных реакциях на гипоксию различного генеза” (ГПНИ “Трансляционная медицина”, подпрограмма “Экспериментальная медицина”, срок выполнения 2021-2023 гг., № госрегистрации 6796483);

- “Исследование стресс-лимитирующих и стресс-реализующих механизмов адаптации организма” (инициативная научная тема учреждения образования “Гродненский государственный медицинский университет”, срок выполнения 2017-2021 гг., № госрегистрации 0170643);

- “Исследование роли газотрансмиттеров в механизмах транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения” (тема “БРФФИ – РФФИ - 2020”, срок выполнения 2020-2022 гг., № госрегистрации 20201301).

Диссертация соответствует 4-му приоритетному направлению научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы “Медицина и фармация” (*постановление Совета Министров*

*Республики Беларусь “О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы” от 12 марта 2015 года № 190)* и 2-му приоритетному направлению научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы “Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи” (*Указ Президента Республики Беларусь “О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы” от 7 мая 2020 года № 156*).

Соискателем ученой степени кандидата медицинских наук впервые убедительно показано, что действие озона на кровь в опытах *in vitro* дозозависимо через внутриэритроцитарные механизмы приводит к снижению сродства гемоглобина к кислороду и, соответственно, сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, увеличению содержания в плазме крови газотрансмиттеров – монооксида азота и сероводорода, а также увеличению активности процессов перекисного окисления липидов наряду с активацией системы антиоксидантной защиты.

Впервые установлено, что монооксид азота и сероводород модулируют влияние озона на кислородсвязывающие свойства крови, что выяснено в опытах с применением химических соединений, усиливающих или блокирующих образование этих газотрансмиттеров. Выяснено, что увеличение содержания в крови монооксида азота и сероводорода усиливает действие озона на кислородсвязывающие свойства крови, а снижение уровня этих газотрансмиттеров ослабляет эти эффекты. Доказано, что влияние озона на кислородсвязывающие свойства крови проявляется как в условиях высокого, так и низкого напряжения как кислорода, так и углекислого газа в крови.

Полученные автором данные позволяют обосновать новые подходы к коррекции гипоксических состояний организма, основанные на совместном использовании озона и фармакологических средств, увеличивающих содержание в организме монооксида азота и сероводорода, которые усиливают действие озона на кислородсвязывающие свойства крови и, соответственно, оксигенацию тканей, что способствует уменьшению степени гипоксических повреждений тканей и повышению их репаративного потенциала.

На основании изложенного следует, что полученные в процессе выполнения диссертации научные результаты, а также положения, выносимые на защиту, обладают достаточной степенью научной новизны.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Представленные в диссертации положения, выносимые на защиту, и заключение, содержащее основные научные результаты и рекомендации по их практическому использованию, логически вытекают из представленных результатов экспериментальных исследований, четко сформулированы, грамотно обоснованы, соответствуют содержанию работы и достаточно полно отражены в публикациях соискателя. Для достижения поставленной цели и решаемых задач соискателем были использованы современные физиологические и биохимические методы, соответствующие критериям мирового стандарта. Достоверность научных результатов проведенного исследования и рекомендаций базируется на изучении и системном анализе большого фактического материала, использовании адекватных современных методов статистического анализа полученного массива данных. Цифровой материал обработан с использованием современных адекватных параметрических и непараметрических методов статистической обработки данных и представлен для наглядности в достаточно полном табличном и графическом виде.

Анализ представленной соискателем диссертации характеризует работу как совокупность новых научно-обоснованных и достоверных материалов, раскрывающих влияние озона на кислородсвязывающие свойства крови и активность прооксидантно-антиоксидантной системы в условиях модуляции образования монооксида азота и сероводорода, при высоких и низких уровнях напряжения кислорода и углекислого газа в крови, и обосновывающих возможность совместного использования озона и фармакологических средств, увеличивающих образование указанных газотрансмиттеров в организме, в целях повышения эффективности борьбы с гипоксическими состояниями.

Таким образом, следует констатировать, что диссертация соответствует требованиям пунктов 24 и 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560, с изменениями и дополнениями в последней редакции, утвержденной Указом Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180.

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

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, имеют несомненное как теоретическое, так и практическое значение. Научная значимость данного исследования заключается в расширении и

углублении современных знаний о механизмах влияния озона на кислородсвязывающие свойства крови, активность процессов перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты при этом, установлении роли монооксида азота и сероводорода в этих процессах как вторичных посредников действия озона на кислородсвязывающие свойства крови.

На основании глубокого изучения молекулярных механизмов регулирования кислородсвязывающих свойств крови под влиянием озона в условиях модуляции образования монооксида азота и сероводорода, соискателем обоснованы подходы, ведущие к более эффективному снабжению тканей кислородом в условиях патологии с использованием фармакологических средств, усиливающих процессы образования указанных газотрансмиттеров. А это, в свою очередь, дает возможность в практической медицине уменьшить тяжесть повреждений органов и тканей гипоксического характера и снизить летальность пациентов в связи с улучшением оксигенации тканей и усилением их восстановительного потенциала, что, несомненно, повлияет на эффективность лечения пациентов, экономические и социальные эффекты работы системы здравоохранения.

Основные результаты и выводы диссертации используются в учебном процессе на профильных кафедрах университетов Республики Беларусь (учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный медицинский университет»), Российской Федерации (федеральные государственные бюджетные образовательные учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации: «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», «Казанский государственный медицинский университет», «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», «Смоленский государственный медицинский университет», а также «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского») и Республики Армения (учреждение высшего образования «Университет традиционной медицины»), что подтверждается актами внедрения.

Полученные данные могут быть использованы, в том числе, при планировании научных исследований, нацеленных на разработку конкретных способов коррекции гипоксических состояний организма. При этом, практически важным фактом, установленным соискателем, является способность лекарственного средства нитроглицерина

увеличивать образование не только монооксида азота, донором которого он является, но и повышать содержание сероводорода, что весьма существенно сказывается на способности озона уменьшать сродство гемоглобина к кислороду и вызывать сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати.**

Результаты диссертационного исследования изложены в 40 научных публикациях, в том числе в 11 журнальных статьях, 3 из которых входят в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований в 2024 году (*в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 06.02.2024 № 30 [с изменениями, внесенными приказами от 29.02.2024 № 50, от 28.03.2024 № 82, от 03.05.2024 № 109, от 23.05.2024 № 124, от 18.06.2024 № 148, от 04.07.2024 № 170, от 02.09.2024 № 187]*), а остальные 8 опубликованы в рецензируемых научных журналах Российской Федерации (7) и Словении (1). Кроме того, материалы диссертации отражены в 17 статьях, включенных в рецензируемые сборники научных трудов, и 11 тезисах докладов на республиканских и международных научных форумах, а также в патенте на изобретение Республики Беларусь «Способ снижения сродства гемоглобина к кислороду» (№ 23975 от 25.01.2023).

На 19 республиканских и международных научных и научно-практических форумах (конференциях, конгрессе, съезде, симпозиуме) были представлены материалы, отражающие все положения, выносимые на защиту, и заключение диссертации.

Опубликованные работы полностью отражают все положения, выносимые на защиту, и заключение диссертации.

#### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.**

Диссертация и автореферат подготовлены в соответствии с *Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации*, утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014 г. № 3 (*в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5*).

Материал диссертационного исследования изложен на 145 страницах компьютерного текста на русском языке и включает титульный лист диссертации, содержание, перечень условных обозначений, введение, общую характеристику работы, главу с аналитическим обзором литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, трех глав, включающих результаты собственных

исследований, главу с анализом и обобщением полученных данных, заключения с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по практическому их использованию, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает библиографический список, содержащий 208 источников, из которых 79 – на русском языке и 129 – на иностранных языках, а также список публикаций соискателя ученой степени, сформированный по видам изданий в хронологическом порядке, в котором приводятся сведения о 40 публикациях соискателя ученой степени по теме диссертации. Диссертация содержит 17 таблиц и 29 рисунков. В разделе «Приложения» представлены копии 10 актов о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс и копии документов, подтверждающих получение 1 патента на изобретение и 6 удостоверений на рационализаторские предложения.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Проведенный анализ диссертационной работы не выявил принципиальных замечаний, имеются лишь отдельные неудачные стилистические выражения, не снижающую общую положительную оценку данной работы.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.**

Представленная диссертация свидетельствует о том, что научная квалификация соискателя полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация содержит новые научно обоснованные фундаментальные и прикладные знания в области физиологии, а также патологической физиологии, биохимии, фармакологии.

В соответствии с изложенным считаю, что диссертационная работа Билецкой Елены Степановны «Кислородсвязывающие свойства крови в условиях влияния озона и механизмы их формирования» полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология может быть присуждена Билецкой Елене Степановне за получение новых научно-обоснованных результатов, включающих:

*– установление влияния озона на кислородсвязывающие свойства эритроцитов крови, выражающегося в дозозависимом уменьшении сродства гемоглобина к кислороду и сдвигу кривой диссоциации*

оксигемоглобина вправо, что может способствовать улучшению оксигенации тканей, в том числе при пониженном напряжении кислорода и углекислого газа в крови; отмечающееся при этом увеличение активности процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах (в результате действия озона как сильного окислителя) сопровождается компенсаторным повышением активности антиоксидантной системы крови;

– выяснение роли физиологической системы газотрансмиттеров (монооксида азота и сероводорода) в механизмах влияния озона на кислородсвязывающие свойства крови, заключающейся в их синергичном с озоном влиянии на сродство гемоглобина к кислороду, что выявлено в условиях активации и блокады образования указанных газотрансмиттеров, а это может характеризовать монооксид азота и сероводород как вторичных посредников действия озона на кислородсвязывающие свойства крови;

– обоснование нового подхода к коррекции различных патологических состояний организма, сопровождающихся гипоксией, заключающегося в использовании озона совместно с медикаментозными средствами, являющихся донорами монооксида азота и сероводорода или индукторами образования этих газотрансмиттеров в организме, например, нитроглицерином, что повышает эффективность оксигенации тканей в условиях гипоксии.

Официальный оппонент,  
профессор кафедры нормальной физиологии  
учреждения образования “Белорусский  
государственный медицинский университет”,  
доктор медицинских наук, профессор

  
И.Н.Семененя

26.09.2024





Ермаченок М.А.