

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
Учреждения образования  
«Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

Е.Г. Асирян

10 октября 2024 г.



## ОТЗЫВ

**оппонирующей организации учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» на диссертационную работу Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» от 30.09.2024 № 102 «Об экспертизе и обсуждении диссертации Лелевич А.В.» на основании решения Совета Д 03.18.02 по защите диссертаций при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» в качестве оппонирующей организации по кандидатской диссертации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», руководствуясь п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190) и п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением ВАК Республики Беларусь от 22.02.2005 №19 (с изменениями и дополнениями) 15.10.2024 (протокол № 14) проведено научное собрание сотрудников кафедры патологической физиологии; кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК; кафедры нормальной физиологии; кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК; кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК; кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК; кафедры

доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК; кафедры неврологии и нейрохирургии; кафедры общей врачебной практики; кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК; кафедры пропедевтики внутренних болезней; кафедры факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по обсуждению диссертационной работы Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология по подготовке отзыва оппонировавшей организации.

**Председатель научного собрания:** Юпатов Геннадий Иванович, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор.

**Эксперт:** Кузнецов Владимир Иванович, профессор кафедры нормальной физиологии, доктор медицинских наук, профессор.

**Секретарь научного собрания:** Зайцева Виктория Владимировна, доцент кафедры нормальной физиологии, кандидат биологических наук, доцент.

Диссертационная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» под научным руководством Маслакова Дмитрия Андреевича, доктора медицинских наук, профессора.

Заслушан доклад А.В. Лелевич, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Выступил эксперт В.И. Кузнецов, профессор кафедры нормальной физиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор, в докладе которого было отражено следующее:

#### **Актуальность темы диссертации**

Алкоголизм называют чумой 21 века – этот недуг распространен по всему миру. От него страдают миллионы людей: алкоголь не только пагубно влияет на самого человека, но и на моральное отношение в семье и обществе. Что касается Республики Беларусь, она находилась на первом месте в мире по потреблению алкоголя на душу населения в 2014 году, потом потребление

снизилось и сейчас Республика Беларусь находится на 27 месте, но терять бдительность не стоит, так как этот показатель колеблется и в наркологических диспансерах Республики Беларусь стоит на учете около 150 тысяч человек (МЗ РБ, 2023). Многие пациенты возвращаются к употреблению алкоголя после лечения. Средний срок продолжительности жизни алкоголиков 48-55 лет (2022).

Следует указать, что, несмотря на большое количество работ посвященных изучению патофизиологических механизмов развития алкогольной зависимости, до настоящего времени нет четкой научной концепции формирования этого синдрома; это указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов функционирования организма и головного мозга в частности, который является главной мишенью для этанола. Мозг не может функционировать без кислорода, он важен для генерации энергии, особенно кора больших полушарий от которой зависят и ментальные нарушения и когнитивные способности человека. Поэтому исследования процесса тканевого дыхания для деятельности нейронов коры больших полушарий является весьма актуальным вопросом, но при этом процесс не может эффективно протекать без адекватной доставки кислорода к мозгу, что в свою очередь зависит от кислотно-основного состояния крови, кислородсвязывающих свойств гемоглобина, состояния мембран эритроцитов и прооксидантно-антиоксидантного состояния тканей. Изучение всех этих вопросов и посвящена диссертация А.В. Лелевич.

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

Диссертация Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и полученным результатам соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология и отрасли – медицинские науки.

В ходе исследования было использовано 104 экспериментальных животных (белых крыс), из которых были сформированы группы исследования: контрольная группа, группы острой, хронической алкогольной интоксикации, отмены этанола на первые и третьи сутки; а также изучена кровь 13 пациентов с диагнозом «Состояние отмены алкоголя. Неосложненное. Синдром зависимости от алкоголя II стадии». Объекты исследования – кора больших полушарий головного мозга, мозжечок и кровь белых крыс; кровь пациентов в состоянии отмены алкоголя, страдающих синдромом зависимости от алкоголя. Предмет исследования – тканевое дыхание,

кислородсвязывающие свойства крови, прооксидантно-антиоксидантный статус в условиях острой, хронической алкогольной интоксикации и отмены этанола, что соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология ВАК Республики Беларусь.

**Достоверность результатов проведённых исследований, обоснованность выводов и рекомендаций не вызывает сомнений**, так как основывается на достаточном количестве экспериментального и клинического материала. Проведён анализ данных, полученных от 104 экспериментальных животных; 13 мужчин с диагнозом «Состояние отмены алкоголя. Неосложненное. Синдром зависимости от алкоголя II стадии» и 11 мужчин, не страдающих алкоголизмом. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Методы исследования современны, методы компьютерного анализа подтверждают достоверность полученных результатов.

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

Научная задача, поставленная в данной работе, заключалась в установлении изменений тканевого дыхания в головном мозге, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса в разных условиях действия этанола в клинико-экспериментальных исследованиях с целью последующих рекомендаций по коррекции выявленных нарушений у пациентов при остром отравлении этанолом и в состоянии отмены алкоголя.

Соискателем самостоятельно был выбран объект исследования – кора больших полушарий головного мозга, мозжечок и кровь белых крыс; кровь пациентов в состоянии отмены алкоголя, страдающих синдромом зависимости от алкоголя. Предметом исследования было: тканевое дыхание, кислородсвязывающие свойства крови, прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов в условиях острой, хронической алкогольной интоксикации и отмены этанола. Диссертантом совместно с научным руководителем были определены тема, цель, задачи исследования. Соискателем самостоятельно были сформированы группы животных, отобраны пациенты и самостоятельно проведены исследования по определению скорости потребления кислорода гомогенатами головного мозга, кислородсвязывающие свойства крови, прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов. Проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов, на основании которой соискателем были подготовлены публикации и соответствующие главы диссертации.

Таким образом, диссертант внесла значимый вклад в решение научной

задачи, личный вклад соискателя в выполнение диссертации на разных этапах составил 80-85%.

### **Апробация диссертации**

По материалам диссертации Лелевич А.В. опубликованы 15 научных работ, из них: 4 статьи – в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь, в том числе 3 статьи единолично, 7 статей в научных сборниках материалов конференций, 4 тезиса в научных сборниках и материалах конференций, общим объемом 3,60 авторского листа.

Материалы, отражающие все положения, выносимые на защиту, и заключение диссертации были представлены на 4 республиканских научных и научно-практических форумах (конференциях, съезде).

Основные результаты исследований; включённые в диссертацию, используются в учебном процессе профильных кафедр всех медицинских университетов Республики Беларусь (13 актов о внедрении результатов исследования в учебный процесс).

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Результаты собственных исследований автора, а также научные положения, выносимые на защиту, являются новыми и оригинальными. В диссертации Лелевич А.В. впервые были получены результаты комплексной оценки тканевого дыхания в головном мозге, кислородсвязывающих свойств крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса при алкогольной интоксикации и отмене этанола. Впервые установлено повышение дыхательной активности гомогенатов коры больших полушарий головного мозга и мозжечка на эндогенных субстратах при хронической алкогольной интоксикации у крыс и противоположные изменения при отмене этанола – снижение скорости потребления кислорода в данных гомогенатах на первые и третьи сутки абстиненции. Установлен характер прямого влияния этанола на скорость потребления кислорода в исследуемых гомогенатах в опытах *in vitro*: при хронической алкогольной интоксикации у крыс скорость потребления кислорода не изменялась при добавлении этанола *in vitro*, в то время как на третьи сутки отмены этанола в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга этанол стимулировал дыхательную активность. Показано, что сукцинат, добавленный после этанола к гомогенатам коры больших полушарий головного мозга, повышает скорость потребления кислорода у контрольных животных и хронически алкоголизированных крыс, в то время как у крыс с абстиненцией

стимулирующий эффект сукцината отсутствовал. Впервые четко показаны различия тканевого дыхания в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга и выявлен их характер при двух состояниях у крыс – хронической алкогольной интоксикации и абстиненции: нарушения тканевого дыхания развиваются только при абстиненции, проявляющиеся снижением скорости потребления кислорода, интенсивности НАДН-зависимого дыхания, разобщением окислительного фосфорилирования; интенсивность нарушений нарастает к третьим суткам отмены этанола.

Доказано нарушение кислородсвязывающих свойств крови при острой алкогольной интоксикации средней степени тяжести у крыс, проявляющееся сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Впервые показаны отличия кислородсвязывающих свойств крови у крыс при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола, проявляющиеся увеличением сродства гемоглобина к кислороду, смещением кислотно-основного состояния в щелочную сторону при абстиненции и отсутствием изменений при хронической алкоголизации крыс, что доказывает развитие приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови к длительному действию этанола. Доказано, нарушение кислородсвязывающих свойств крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя, проявляющееся повышением сродства гемоглобина к кислороду, увеличением степени насыщения гемоглобина кислородом. Впервые показано прямое влияние этанола на сродство гемоглобина к кислороду у пациентов с состоянием отмены алкоголя при добавлении этанола *in vitro*, заключающееся в сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

Показаны отличия прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации, заключающееся в том, что острая алкогольная интоксикация у крыс приводит к снижению активности антиоксидантной системы, при хронической же алкогольной интоксикации у крыс отсутствуют изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса, что выявляет приспособительные изменения эритроцитов к длительному действию этанола. Установлены нарушения прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов крыс при отмене этанола, выраженные на третьи сутки абстиненции – активация процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы эритроцитов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Методология организации исследования, использованные биохимические, лабораторные, статистические технологии позволяют судить о высокой достоверности результатов.

Результаты и практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, которые соответствуют сформулированной цели и задачам и основываются на достаточном первичном материале. Они могут быть полезны специалистам патофизиологам и клиницистам для понимания механизмов

нарушения корковых процессов у пациентов зависимых от алкоголя и в состоянии абстиненции. На основании полученных данных можно разрабатывать дополнительные подходы к коррекции кислородного статуса пациентов при их лечении от алкогольной зависимости и абстиненции.

Результаты диссертационной работы Лелевич А.В. и выводы, сделанные на их основе, широко внедрены в учебный процесс на кафедрах патофизиологии учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет») (всего 13 актов о внедрении).

Результаты этого исследования обладают большой социальной и экономической значимостью, поскольку применение средств, улучшающих утилизацию и доставку кислорода в ткани, значительно ускорит купирование алкогольного абстинентного синдрома, а, следовательно, снизит риск опасных социальных последствий этого состояния и снизит финансовые затраты на лечение данных пациентов.

Таким образом, диссертационную работу Лелевич Анны Владимировны отличает высокая научная, практическая и социально-экономическая значимость.

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

Диссертационное исследование Лелевич А.В. построено по схеме, соответствующей ВАК Республики Беларусь, и по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Поставленные в диссертации задачи полностью соответствуют цели исследования и основным положениям, выносимым на защиту.

Представленная диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную с применением современных методов исследования и математической статистики и содержащую принципиально новые результаты, касающиеся патогенеза алкогольной интоксикации и абстиненции.

Основные положения приведенного исследования имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати. По материалам диссертации представлены 4 статьи в рецензируемых научных журналах, (2,0 авторских листа), в том числе 3 статьи единолично (1,5 авторских листа), 7 статей в сборниках материалов конференций, 4 тезиса в сборниках конференций.

Доклад диссертанта и исчерпывающие ответы на поставленные вопросы свидетельствуют об умении формулировать и обосновывать научные факты.

Личный вклад соискателя и качество проведенного исследования, уровень теоретической подготовки, владение современными методами исследования, способность анализировать и интерпретировать полученные результаты подтверждают соответствие научной квалификации Лелевич Анны Владимировны ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные в диссертационном исследовании результаты важны для практической медицины. Данные по нарушению потребления кислорода при алкогольной абстиненции необходимо использовать при лечении данного состояния, а именно, включать в план лечения средства, улучшающие утилизацию кислорода головным мозгом, что логично будет приводить к снижению негативных последствий гипоксии. Проведенные исследования по изучению кислородсвязывающих свойств крови и дают основания применять способы, улучшающие доставку кислорода в ткани при алкогольной абстиненции. А выявленные нарушения кислородсвязывающих свойств крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя подтверждают важность их практического использования. Коррекция нарушений прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов может использоваться в клинике у пациентов с состоянием отмены алкоголя для снижения повреждающего действия метаболических сдвигов при алкогольной абстиненции. Такой подход к лечению пациентов с состоянием отмены алкоголя может привести к увеличению числа лиц, отказавшихся от приема алкоголя.

Исследования нарушений кислородсвязывающих свойств крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния эритроцитов у пациентов с состоянием отмены алкоголя может использоваться в диагностике при оценке степени тяжести нарушений при алкогольной абстиненции.

Далее, рекомендую широкое внедрение этих данных в учебные процессы учреждений медицинского образования на кафедрах: патофизиологии, биохимии, неврологии и психиатрии, а также на кафедрах терапевтического профиля.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний научного и методологического характера нет. Но встречаются неудачные, на мой взгляд, выражения; например: «пациенты с состоянием отмены этанола» – такое выражение предполагает сравнение состояния пациентов с чем-то, а по тексту следует, что никакого сравнения нет, а имеется в виду пациенты, находящиеся в периоде отмены алкоголя. Далее, в некоторых местах слова не согласованы по временам или пропущено



дополнительное объясняющее слово, которое было бы весьма желательным для уточнения позиции автора. Эти стилистические замечания не имеют принципиального характера и никоим образом не снижают ценности проведенного интересного исследования.

### **Заключение**

Подводя итог вышесказанному, научное собрание пришло к заключению, что диссертация Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, по актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой законченную, самостоятельно выполненную, квалификационную работу, содержащую новые научно обоснованные результаты, использование которых может быть использовано для коррекции состояния отмены алкоголя.

По своей новизне, актуальности и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий» утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190). Диссертационная работа соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология, отрасли – медицинские науки. Считаю, что ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена А.В. Лелевич за:

1) Установление особенностей тканевого дыхания в коре больших полушарий головного мозга и мозжечке у крыс при хронической алкогольной интоксикации и отмене этанола, характеризующихся повышением утилизации кислорода при хронической алкогольной интоксикации и его снижением при абстиненции, а также стимуляцией скорости потребления кислорода при добавлении этанола *in vitro* в коре больших полушарий на третьи сутки абстиненции.

2) Выявление механизмов нарушения тканевого дыхания тканями коры больших полушарий у крыс при отмене этанола на 3-и сутки, включающих снижение интенсивности НАДН-зависимого дыхания, разобщение окислительного фосфорилирования.

3) Установление нарушений кислородсвязывающих свойств крови у крыс при острой алкогольной интоксикации, проявляющихся повышением сродства гемоглобина к кислороду и при отмене этанола, проявляющихся повышением сродства гемоглобина к кислороду, уровня метгемоглобина,

развитием алкалоза в крови; а также у пациентов с состоянием отмены алкоголя, характеризующихся повышением сродства гемоглобина к кислороду и степени насыщения гемоглобина кислородом, смещением кислотно-основного состояния в щелочную сторону.

4) Выявление приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови к хроническому действию этанола, характеризующихся отсутствием сдвигов исследуемых показателей при хронической алкогольной интоксикации у крыс и нормализацией у пациентов с состоянием отмены алкоголя при добавлении этанола *in vitro*.

5) Установление сдвига прооксидантно-антиоксидантного состояния в сторону преобладания активности прооксидантов при острой алкогольной интоксикации, отмене этанола и отсутствие нарушений при хронической алкоголизации крыс.

Рекомендовать диссертацию Лелевич Анны Владимировны «Потребление кислорода структурами головного мозга и кислородсвязывающие свойства крови при действии этанола и его отмене (клинико-экспериментальное исследование)», представленную в Совет по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» для защиты на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

На заседании присутствовали 29 сотрудников, из них 4 – доктора медицинских наук, 7 – кандидатов медицинских наук, 9 – кандидатов биологических наук и 9 – не имеющих ученую степень. Результаты открытого голосования: «за» – 20, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет. В голосовании принимали участие лица, имеющие ученую степень.

**Председатель научного собрания:**

заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней,  
доктор медицинских наук, профессор

Г.И. Юпатов

**Эксперт:**

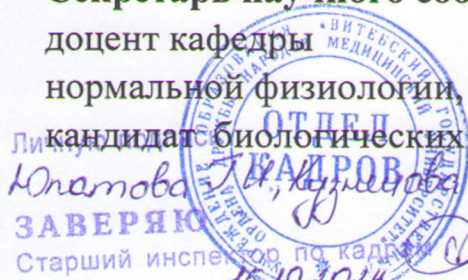
профессор кафедры  
нормальной физиологии,  
доктор медицинских наук, профессор

В.И. Кузнецов

**Секретарь научного собрания:**

доцент кафедры  
нормальной физиологии,  
кандидат биологических наук, доцент

В.В. Зайцева



Юпатов Г.И., Кузнецов В.И., Зайцевой В.В.  
А.М. Коробкина  
Старший инспектор по кадрам