

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Котовой Юлии Александровны на диссертационную работу Райцева Сергея Николаевича «Роль HIF- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.060.02 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Райцева Сергея Николаевича посвящено комплексному изучению системной гипоксии, как ключевого звена патогенеза тяжёлых форм COVID-19 пневмонии, и нарушению формирования процессов адаптации.

Главным регулятором адаптивного ответа в условиях гипоксии на биохимическом уровне является фактор, индуцированный гипоксией (HIF). Широкий спектр биологической активности изоформ HIF- α , включающий регуляцию воспалительной реакции, процессов ангиогенеза и коагуляции, энергетического обмена, определяет вклад системы HIF- α и опосредованных ею путей биохимического реагирования в патогенез COVID-19 пневмонии.

Важно отметить, что оценка уровней изоформ HIF- α наиболее часто определяется в тканях, что обуславливает трудности для ранней диагностики нарушений адаптационных возможностей организма в клинической практике. В связи с этим определение уровней изоформ HIF- α и регулируемых ими факторов плазме крови может иметь перспективы для раннего прогнозирования прогрессирования и исхода COVID-19 пневмонии.

Таким образом, выбранное автором диссертации направление исследования является, несомненно, актуальным.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку несмотря на отдельные работы, в которых описано определение уровней изоформ HIF- α в сыворотке и плазме крови, динамическое исследование уровней HIF-1 α и HIF-2 α в плазме крови и их взаимосвязь с клинико-инструментальными показателями респираторной недостаточности ранее не были исследованы.

Автором исследования обнаружено, что у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии на момент госпитализации уровень HIF-1 α был достоверно ниже, чем у пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, что указывает на нарушение адаптационных механизмов в условиях системной гипоксии.

Показано, что уровень HIF-2 α в плазме крови не имел межгрупповых различий ни при поступлении, ни на седьмые сутки лечения, однако значимо повышался в динамике лечения у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 пневмонией и имел связь с клиническими показателями респираторной системы.

Стоит отметить, что в работе Райцева С.Н. впервые выявлено снижение общего карнитина и ацилкарнитинов, а также повышение свободного карнитина у пациентов с COVID-19 пневмонией.

Выявленные зависимости исследуемых показателей с клиническими, инструментальными и лабораторными методами обследования позволили автору разработать ряд эффективных способов прогнозирования исхода тяжёлых форм COVID-19 пневмонии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Подробный анализ отечественной и зарубежной литературы позволил диссертанту получить объективное представление по исследуемой проблеме, а также сформулировать цель и определить задачи исследования.

В процессе достижения цели и решения поставленных задач автором были использованы методы иммуноферментного анализа, спектрофотометрия, фотоколориметрия.

Исследование выполнено на достаточном количестве пациентов. Присутствует группа сравнения (пациенты с острой респираторной вирусной инфекцией) и группа контроля (здоровые добровольцы).

В работе применены современные методы статистического анализа, включая метод множественной логистической регрессии, ROC-анализ с расчетом AUC и коэффициента R^2 Макфаддена для оценки прогностических моделей. По итогам диссертационной работы сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам и отражают материалы диссертационного исследования.

Автором обоснованы практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России. Автором получено 3 патента РФ и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Практическая и научная значимость полученных результатов

В ходе изучения уровней изоформ HIF- α и регулируемых ими факторов в плазме крови установлено нарушение процессов адаптации к системной гипоксии у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии. Выявлено нарушение карнитинового обмена у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонией. Эти данные расширяют имеющиеся знания о развитии и прогрессировании системной гипоксии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии.

Основные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и используются при обучении студентов и клинических

ординаторов на кафедрах биологической химии; инфекционных болезней и фтизиатрии; онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Общая характеристика рецензируемой диссертационной работы, ее завершенность

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы содержит 259 источников, из них 43 – отечественных, зарубежных – 216, что указывает на использование современных данных. Объём работы составляет 142 страницы машинописного текста. Диссертация качественно иллюстрирована 24 рисунками и 19 таблицами.

Введение в полной мере отражает актуальность исследования и степень разработанности темы, сформированные цели и задачи диссертационного исследования соответствуют положениям, выносимыми на защиту.

В первой главе (обзоре литературы) подробно изложены современные представления о патогенезе тяжёлых форм COVID-19 пневмонии с обоснованием системной гипоксии, как критически важного звена развития неблагоприятных исходов заболевания. Структурированы имеющиеся на сегодняшний день знания о регуляции и транскрипционной активности изоформ HIF- α . Описана двойственная роль изоформ HIF- α в регуляции адаптационного ответа в условиях системной гипоксии. Также представлены данные о возможности определения уровней HIF-1 α в плазме и сыворотке крови. Достоинствами обзора является его чёткая структура, логичность и ясность изложения.

Глава 2 (материалы и методы исследования) посвящена описанию методологии, характеристике объекта и используемым методам исследования. В ней подробно описаны выбранные подгруппы, клинические и лабораторные методы, а также применённые биохимические методики, которые позволили

диссертанту подойти к решению поставленных задач, описаны методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований соискатели и их обсуждение. Данная глава хорошо структурирована и в полном объёме отражает поставленные задачи. Последовательность изложения полученных результатов соответствует порядку поставленных задач исследования. Диссертантом проведён глубокий научных анализ экспериментальных данных, на основании которых были разработаны прикладные способы прогнозирования исходов течения тяжёлых форм COVID-19 пневмонии.

Восприятие результатов исследования облегчается достаточным количеством графического материала. Все полученные результаты исследования обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Выводы диссертации грамотно сформулированы, хорошо аргументированы и отвечают поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о работе.

Замечания

При общей положительной оценке диссертации, её высокой научной и практической значимости, а также корректности использованных методологических подходов, в ходе рецензирования возникли отдельные замечания и вопросы дискуссионного характера, которые не снижают ценности выполненного исследования, но могут быть учтены автором в дальнейшей работе.

1. В диссертации указано, что плазму получали центрифугированием при 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут, после чего образцы

подвергались визуальному контролю на гемолиз. Однако в тексте отсутствует критически важная информация: добавлялся ли ингибитор протеаз в пробирки после забора крови? При какой температуре и как долго хранились образцы до проведения иммуноферментного анализа? Можно ли исключить частичную деградацию HIF-1 α и HIF-2 α до момента измерения, особенно в контексте изменённой протеолитической активности плазмы больных?

2. В публикации «Секвенирование РНК отдельных клеток раскрывает роль HIF-1 α как чувствительного к тяжести иммунологического следа в моноцитах крови у реконвалесцентов COVID-19 без сопутствующих заболеваний» 2024 года Лилли Мэй и соавторов также была продемонстрирована клиническая значимость измерения факторов HIF при инфекции COVID-19. Однако, авторы рассматривают моноциты в качестве основного источника HIF-1 α . Возможно ли, что измеряемый Вами HIF-1 α в плазме может происходить преимущественно из циркулирующих моноцитов? Планируется ли в дальнейшем раздельное исследование HIF-1 α в клеточных фракциях и в бесклеточной плазме?

3. В ходе исследования Вами разработано несколько прогностических моделей, для которых получены патенты РФ. Какая форма валидации моделей была использована?


Заключение

Диссертация «Роль HIF- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии» Райцева Сергея Николаевича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача прогнозирования исходов тяжёлых форм COVID-19 пневмонии для оценки эффективности респираторной терапии, прогрессирования системной гипоксии, а также тяжести метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток.

По актуальности, объёму исследованного материала, научной новизне,

практической и теоретической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Райцев Сергей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой
клинической лабораторной диагностики
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент  Котова Юлия Александровна

Подпись д.м.н., доцента Котовой Ю.А. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



 Титова Л.А.

14.04.2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д 10

Тел: +7(473) 259-89-90

e-mail: mail@vrngmu.ru