

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Захаровой Наталии Борисовны 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», представленной 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 темы исследования

За последние годы общепризнано, что одним из важнейших составляющих прогрессии нарушения клеточно-молекулярных механизмов при ковидвирусной инфекции становится активации HIF-1 α -сигнального пути. Выраженная дисфункция легких с прогрессирующей артериальной гипоксемией (снижением уровня кислорода в крови), в конечном итоге, приводит к острому респираторному дистресс-синдрому и нарушению кислородного гомеостаза. Влияние вирусной инфекции на уровень кислорода в крови и развитие метаболических проявлений гипоксии, таких как система факторов, индуцированных гипоксией и нарушений функций дыхательных митохондриальных механизмов, изучено недостаточно. Диссертационная работа посвящена проблеме развития системной гипоксии и нарушения формирования адаптационных механизмов при тяжёлом течении COVID-19 пневмонии. Не вызывает сомнений тот факт, что системная гипоксия является ключевым звеном патогенеза и главной причиной смерти при тяжёлых формах COVID-19 пневмонии, а также вносит значимый вклад в развитии осложнений и высокий риск смертности после перенесенного заболевания. У пациентов с COVID-19 нарушена функция митохондрий и наблюдается дефицит энергии, который компенсируется метаболическим переключением на гликолиз. Эта метаболическая манипуляция SARS-CoV-2 вызывает усиленную

воспалительную реакцию, которая способствует нарастанию тяжести симптомов при COVID-19. Нацеливание на митохондриальный метаболический путь (пути) может помочь определить новые стратегии борьбы с COVID-19. Это определяет важность изучения данной темы. Особую значимость приобретает изучение роли факторов, обуславливающих формирование механизмов адаптации к гипоксии в условиях системного воспаления, а также сопутствующих метаболических нарушений.

Фактор, индуцированный гипоксией (HIF), выступает главным регулятором адаптивного ответа в условиях гипоксии на биохимическом уровне. Транскрипционная активность изоформ HIF- α отвечает за регуляцию процессов эритропоэза, ангиогенеза, коагуляции, энергетического обмена и воспалительного ответа как при острой и хронической гипоксии. Райцев С.Н. сконцентрировал внимание в своём диссертационном исследовании на изучение нарушения регуляции системы HIF- α и опосредованных её путей адаптации к условиям системной гипоксии у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 пневмонии для разработки прикладных способов прогнозирования исходов заболевания. Задачи логически связаны с обозначенной целью, последовательны, конкретны и их решения, несомненно, обеспечат её достижение.

Научная новизна исследования

Результаты диссертационного исследования обладают существенной научной значимостью. В ходе выполнения исследования автором было описано динамическое изменение уровней HIF-1 α и HIF-2 α в плазме крови у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии. Несомненный интерес представляют полученные данные о том, что снижение уровня HIF-1 α в плазме крови при поступлении у пациентов с крайне тяжёлым течением заболевания указывает на нарушение процессов адаптации к гипоксии. Автор впервые показал связь уровней HIF-1 α и HIF-2 α с клиническими и инструментальными показателями респираторной системы, как на момент госпитализации, так и в динамике лечения.

На основании собственных результатов автором были разработаны методы прогнозирования исходов тяжёлых форм COVID-19 пневмонии, включающий в себя комплексную оценку клинико-anamnestических, инструментальных и лабораторных и биохимических методов исследования.

Автором была проведена оценка обмена карнитина у пациентов с COVID-19 пневмонией, выявившая снижение общего карнитина и ацилкарнитинов, и повышение свободного карнитина у пациентов с COVID-19 пневмонией относительно здоровых добровольцев.

Результаты работы юридически зарегистрированы в патентах и программе ЭВМ:

1. Патент № 2820018 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/13, А61В 5/145, А61В 5/08. Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 инфекции: № 2024101909: заявлено 26.01.2024: опубликовано 28.05.2024 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, С.Н. Райцев [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

2. Патент № 2845112 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/70, G01N 33/573. Способ прогнозирования исхода заболевания у пациентов с тяжёлыми формами острой COVID-19 инфекции: заявлено 09.01.2025: опубликовано 13.08.2025 / С.Н. Райцев, В.И. Звягина, Э.С. Бельских; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

3. Патент № 2846792 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/024, А61В 6/50, G01N 33/68. Способ прогнозирования исхода острой COVID-19 инфекции со среднетяжёлой, тяжёлой и крайне тяжёлой степенью течения: заявлено. 20.12.2024: опубликовано 15.09.2025 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, С.Н. Райцев [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025685410 Российская Федерация. Программа прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19: №2025682665: заявлено 01.08.2025: опубликовано 23.09.2025 / С.Н. Райцев, В.И. Звягина, Э.С. Бельских [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Это повышает научную

и практическую ценность диссертации, способствует дальнейшему использованию результатов исследования.

Стоит отметить, что в диссертационной работе Райцева С.Н. впервые было проведено исследование уровня карнитин-ацетилтрансферазы в плазме крови, открывающее новое направление в поиске маркеров метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, результатов, выводов исследования

Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендации, сделанных на основании полученных результатов, определяется широким спектром исследований, выполненных на корректном методологическом уровне. Автором проведено обследование 90 пациентов с положительным результатом ПЦР-теста и клиническими проявлениями COVID-19 пневмонии, 10 пациентов включены в группу сравнения, с ОРВИ без подтвержденной коронавирусной инфекции, 12 – в контрольную группу, практически здоровых лиц. Помимо компьютерной томографии органов грудной клетки, определения уровня сатурации крови, рассчитывался индекс частоты дыхания-оксигенации, индекс массы тела, индекс коморбидности Чарлсона и оценивалась степень тяжести состояния по шкале NEWS-2. С помощью традиционных лабораторных технологий проводили определение общего анализа крови, активность С-реактивного белка, сывороточного ферритина, фибриногена, трансаминаз, уровень общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина. Уровни HIF-1 α , HIF-2 α , iNOS, eNOS, VEGF-A, CRAT определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, с помощью соответствующих наборов коммерческих наборов. Концентрацию метаболитов NO измеряли по методу В.А. Метельской. Концентрацию карнитина определяли по методу L. Wan и R.W. Hubbard. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью StatSoftStatistica 10.0, Jamovi 2.3.

Методы исследования соответствуют цели и задачам работы, информативны и современны. Следует отметить, что во всех случаях приводятся и обсуждаются

полученные в ходе исследования результаты.

Поставленная цель и задачи реализованы за счёт продуманного дизайна исследования, адекватности использованных клинических и биохимических методов. Объём проведённых исследований, формирование групп с тщательным отбором по жестким критериям включения, не включения и исключения, а также использование современных методов статистической обработки подтверждают обоснованность полученных выводов.

Результаты работы апробированы на Всероссийских и международных конференциях, по материалам диссертации представлены 16 печатных работ, 3 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Автором получено 3 патента РФ и 1 свидетельство программы ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты подтверждают факт нарушение процессов адаптации к системной гипоксии у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии. Выявлено нарушение карнитинового обмена у пациентов с COVID-19 пневмонией. Эти данные расширяют имеющиеся знания о развитии и прогрессировании системной гипоксии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии, в том числе с целью оптимизации респираторной терапии и разработки методов профилактики метаболических нарушений.

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.

Объём и структура работы

Структура диссертационной работы традиционная. Диссертация состоит из

введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, проиллюстрирована 24 рисунками и 19 таблицами. Библиографический указатель использованной литературы включает 259 источников, в том числе – 43 русскоязычных, 216 – зарубежных, большинство источников имеют давность не более 5 лет. Объем работы оставляет 142 страницы машинописного текста.

Во введении диссертации автор обосновывает актуальность исследования, формирует цель работы и ставит задачи, необходимые для её достижения. Цель достаточно конкретна и полностью соответствует теме диссертационной работы, а последовательное решение поставленных задач позволяет логически её раскрыть. Описаны методики проведения работы, отражена новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Приведённые в этом разделе «положения, выносимые на защиту» корректны и основаны на анализе полученных результатов.

В первой главе представлен литературный обзор, отражающий современные представления о патогенезе тяжёлых форм COVID-19 пневмонии с обоснованием системной гипоксии, как критически важного звена развития неблагоприятных исходов заболевания. Описаны современные представления о регуляции и транскрипционной активности изоформ HIF- α и регулируемых ими факторов. В целом обзор литературы достаточно полно демонстрирует состояние исследуемой проблемы, написан грамотно и лаконично, в хорошем литературном стиле.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором подробно описаны методы исследований, приведена всесторонняя клиническая характеристика пациентов. Диссертантом описаны биохимические методики, позволившие подойти к решению поставленных задач, описаны методы статистического анализа.

Третья глава содержит описание результатов проведённого исследования и их обсуждение. Материал структурирован. Разделы главы соответствуют последовательности формулировки задач исследования. Раздел 3.1. посвящён изучению показателей системного воспаления и органной дисфункции в условиях системной гипоксии. Раздел 3.2. описывает взаимосвязи биохимических

показателей с клинико-инструментальными показателями дыхательной недостаточности и разработанную прогностическую модель. В разделе 3.3. приведен анализ уровней изоформ НФ- α и регулируемых ими факторов в плазме крови, а также разработанная вторая прогностическая модель, включающая определение уровня НФ-1 α . В разделе 3.4. описывается участие изоформ НФ- α в развитие эндотелиальной дисфункции. Завершающий раздел 3.5. посвящён нарушению обмена карнитина и разработке третьей модели прогнозирования исхода COVID-19 пневмонии. По мере изложения материала автор проводит их обсуждение, сопоставляя с современными научными представлениями. Следует отметить достаточное количество графического материала, а также использование современных методов статистического анализа.

Заключение содержит изложение основных итогов выполненного исследования и завершается описанием перспектив исследования и дальнейшей разработки темы. Выводы соответствуют задачам и логично вытекают из полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат имеет традиционных разделы, отвечает всем требованиям, полностью отражает суть исследования и основные положения, результаты и выводы диссертационной работы.

Публикации

Содержание диссертации и ее результаты полностью представлены в 13 печатных работах, из них 4 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, зарегистрирована программа для ЭВМ № 2025685410, получено 3 патента РФ: № 2820018; № 2845112; № 2846792. Работа выполнена на высоком методическом и научном уровне.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В работе имеются отдельные технические ошибки, которые не снижают качество представленных данных и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертационного исследования.

В процессе работы с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какие из исследованных показателей можно отнести к специфическим биомаркерам тяжести COVID-19 пневмонии, а какие из них можно применить для оценки тяжести пневмонии без подтверждения ковидвирусной инфекции?

2. Выявлена Вами зависимость изменения уровня таких лабораторных показателей HIF-1 α , VEGF, CRAT не только от тяжести и длительности течения острого периода ковидвирусной пневмонии, но и от возраста пациентов?

3. В чем отличие изменения уровня HIF-1 α , VEGF, CRAT от результатов исследования степени поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки?

Заключение

Диссертация Райцева Сергея Николаевича на тему: «Роль HIF- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по выявлению роли HIF- α в развитии системной гипоксии у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 пневмонии, а также ассоциированных с ней метаболических нарушений, что имеет значение для развития биохимии и медицины.

По актуальности, научной новизне, объёму, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости, полноте изложения и

По актуальности, научной новизне, объёму, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости, полноте изложения и обоснованности представленных выводов диссертация Райцева Сергея Николаевича полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, 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:

профессор кафедры
биохимии и клинической лабораторной диагностики
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук
(патологическая физиология, 3.3.3.), профессор

17.04.2026

И.Захар Захарова Н.Б.

Подпись д.м.н., профессора Захаровой Н.Б. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



[Signature] Липатова Т.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 410012 г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Тел: +7(8452) 27-33-70, +7(8452) 49-33-03
e-mail: meduniv@sgmu.ru