

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Айзмана Романа Иделевича на диссертационную работу Земляного Владлена Михайловича на тему: «Экспериментальные алкоголь-индуцированные нефропатия и кардиопатия (моделирование, патогенез, профилактика)» представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология в диссертационный совет 24.2.318.01 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Актуальность исследования

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) является одним из наиболее значимых этиопатогенетических факторов развития полиорганных патологических состояний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от причин, связанных с употреблением этанола, умирает более трёх миллионов человек. При этом одним из основных звеньев повреждающего действия алкоголя на организм является вовлечение жизненно важных органов – почек и сердечно-сосудистой системы – в патологический процесс. Нарушение функций данных органов носит стойкий и прогрессирующий характер, способствуя развитию нефро- и кардиопатий, а в ряде случаев – хронической органной недостаточности.

На территории Российской Федерации проблема ХАИ имеет выраженную социально-медицинскую значимость. Согласно данным эпидемиологических наблюдений, значительная часть пациентов, поступающих на лечение в стационары с различными соматическими патологиями, страдает от хронической алкогольной зависимости, что нередко маскирует или утяжеляет основное заболевание. В то же время, патофизиологические аспекты алкоголь-индуцированных нарушений, особенно в условиях сочетанного действия с другими токсическими агентами, остаются недостаточно изученными.

Особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение воздействия алкоголя на организм в сочетании с промышленными и экологическими токсикантами. В частности, свинцовая интоксикация, как один из распространённых факторов техногенного загрязнения, представляет серьёзную угрозу здоровью населения, особенно в регионах с повышенным промышленным потенциалом. Совместное воздействие этанола и тяжёлых металлов может оказывать синергичное токсическое действие, усугубляя патологические изменения в органах-мишенях, что требует комплексного экспериментального изучения.

Дополнительным отягощающим фактором при ХАИ является наличие аутоиммунной патологии, в частности, нефрита иммунного генеза. Иммуновоспалительные процессы, протекающие на фоне хронической алкогольной интоксикации, обладают потенциалом усиления тканевой деструкции, нарушений микроциркуляции и метаболических расстройств. Совокупное действие этих факторов инициирует каскад патогенетических реакций, способствующих формированию устойчивого и трудно поддающегося терапии поражения органов.

Современные представления о патогенезе алкоголь-индуцированных нефро- и кардиопатий акцентируют ключевую роль окислительного стресса, активации перекисного окисления липидов, угнетения систем антиоксидантной защиты, митохондриальных и мембранных нарушений, сосудистой дисфункции. Указанные механизмы способствуют формированию гипоксически-воспалительного фона и прогрессированию функциональных расстройств.

В связи с этим особую значимость приобретает поиск эффективных средств патогенетической профилактики и коррекции указанных состояний. Одним из перспективных направлений является использование мелатонина — вещества с выраженной антиоксидантной, мембраностабилизирующей и иммуномодулирующей активностью. Применение мелатонина в экспериментальных моделях ХАИ позволяет оценить его возможный протекторный

эффект при воздействии этанола в изолированной форме и в условиях дополнительного токсического или аутоиммунного фона.

Таким образом, исследование, посвящённое экспериментальной оценке нефро- и кардиотоксических эффектов хронической алкогольной интоксикации и возможностям их фармакологической профилактики, является своевременным, научно обоснованным и практически значимым. Работа отвечает современным требованиям экспериментальной патофизиологии и направлена на решение одной из приоритетных задач фундаментальной медицины.

Достоверность и новизна результатов исследований,
изложенных в диссертации

Достоверность экспериментальных данных, представленных в диссертации, обеспечивается строгим соблюдением методологических принципов, использованием воспроизводимых моделей патологии и комплексом валидных методов исследования. В эксперименте были применены современные подходы к моделированию хронической алкогольной интоксикации и сопутствующих состояний (аутоиммунного нефрита и свинцовой интоксикации), что позволило достичь высокой степени приближенности к реальным клиническим ситуациям.

Объём выборки, охватывающий 384 лабораторных животных, статистически обоснован. Все серии опытов были снабжены адекватными контрольными группами, что обеспечило надёжность сопоставления результатов. При проведении исследования использовались стандартные и широко признанные в научной практике методы: физиологические (оценка экскреторной функции почек: диуреза, электролитного баланса), биохимические (анализ маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности), морфологические (гистологическое исследование органов-мишеней), а также методы оценки системной гемодинамики.

Результаты оформлены в виде количественных показателей, подвергнуты статистической обработке с применением современных методов анализа.

Приведённые данные иллюстрированы графическим и табличным материалом, что способствует их объективной интерпретации и исключает возможность субъективного толкования.

Научная новизна работы проявляется в разработке и патентной защите оригинальных моделей полиэтиологической нефро- и кардиопатии. Впервые экспериментально показано синергичное действие хронической алкогольной интоксикации в сочетании с аутоиммунными и токсическими поражениями, выявлены ключевые механизмы патогенеза, в том числе, нарушение канальцевой реабсорбции, сосудистые и мембранные расстройства, усиление процессов перекисного окисления липидов и подавление антиоксидантной активности.

Также впервые обоснована эффективность мелатонина как средства патогенетической профилактики, обладающего способностью восстанавливать функции поражённых органов, снижать степень оксидативного и воспалительного повреждения, улучшать показатели гемодинамики и снижать степень морфофункциональных нарушений. Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о токсикодинамике этанола и возможностях фармакологической коррекции его системных эффектов.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, логично вытекают из структуры и результатов проведённого исследования, опираются на репрезентативный массив экспериментального материала и базируются на строгом соблюдении принципов доказательной экспериментальной медицины.

Формулировка положений, выносимых на защиту, отражает основные закономерности, выявленные в процессе анализа. Все выводы обоснованы и

подтверждаются полученными количественными данными, сопоставлены с результатами контрольных и опытных серий и поддержаны морфологическими, физиологическими и биохимическими наблюдениями. Показана внутренняя взаимосвязь между поражением почек и сердца, нарушениями системной гемодинамики, активностью свободнорадикального окисления и функциональной недостаточностью антиоксидантной защиты.

Установленные диссертантом зависимости между степенью патологических изменений и применением мелатонина как защитного фактора обладают высокой доказательностью и воспроизводимостью. Обоснована возможность включения мелатонина в схемы патогенетически ориентированной профилактики осложнений при хронической алкогольной интоксикации в условиях дополнительных повреждающих факторов.

Личный вклад соискателя в проведение исследований включает разработку и реализацию моделей патологических состояний, участие в сборе, обработке и анализе результатов, а также подготовку научных публикаций и патентных заявок. Результаты диссертационного исследования прошли научную апробацию на конференциях различного уровня, включая VII научно-практическую конференцию с международным участием «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2021), XX научную конференцию молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2021), а также Региональную конференцию медицинских вузов СКФО «Актуальные вопросы проектной деятельности в сфере медицинской науки и образования» (Махачкала, 2022).

Таким образом, положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются научно обоснованными, подтверждены экспериментальными результатами и могут быть использованы как в фундаментальных, так и в прикладных направлениях медицинской науки.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость диссертационного исследования заключается в получении новых экспериментальных данных, дополняющих и развивающих современные представления о патогенезе алкоголь-индуцированных поражений почек и сердечно-сосудистой системы. Установлены специфические особенности формирования нефропатий и кардиопатий при хронической алкогольной интоксикации, как в изолированном виде, так и на фоне свинцовой интоксикации и аутоиммунного нефрита. Выявлены нарушения водно-электролитного обмена, системной гемодинамики, механизмов антиоксидантной защиты, морфофункциональные расстройства в органах-мишенях, а также возможности их обратимости при применении мелатонина.

Работа имеет научную новизну в части экспериментального обоснования применения мелатонина как средства патогенетической профилактики. Установлено, что мелатонин способен снижать активность процессов перекисного окисления липидов, стабилизировать биомембраны, уменьшать выраженность воспалительных и деструктивных изменений в тканях почек и сердца, а также восстанавливать функциональное состояние этих органов. Это расширяет возможности применения мелатонина в качестве потенциального цитопротектора при различных формах токсического и воспалительного повреждения.

Практическая значимость результатов исследования определяется возможностью использования полученных данных в экспериментальной и клинической медицине при изучении механизмов токсического и иммунного повреждения органов, а также при разработке средств фармакологической коррекции. Разработанные экспериментальные модели обладают высокой степенью воспроизводимости и могут применяться в доклинических исследованиях лекарственных средств, направленных на профилактику органных осложнений, связанных с хроническим воздействием этанола и других вредных факторов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в научную работу Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук (ИБМИ ВНЦ РАН). Полученные данные используются при подготовке учебно-методических материалов, научных докладов и в рамках плановой научно-исследовательской деятельности.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Земляного Владлена Михайловича состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой материалам и методам исследования, трёх глав с изложением собственных экспериментальных данных, обсуждения результатов, заключения, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, а также списка использованной литературы. Структура диссертации логична, все разделы последовательно раскрывают этапы исследования, содержание соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении на основании анализа значительного объёма научной литературы обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, указаны объект, предмет, методы, научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Уделено внимание междисциплинарному характеру проблемы и её значению в современной патофизиологии.

В главе «Обзор литературы» приведён обстоятельный анализ отечественных и зарубежных источников по проблеме хронической алкогольной интоксикации, её системного действия на организм, а также патофизиологических аспектов поражения почек и сердечно-сосудистой системы. Освещены современные представления о механизмах алкоголь-индуцированных нефро- и кардиопатий, а

также значимость процессов окислительного стресса, нарушений антиоксидантной защиты, иммуновоспалительных реакций, микроциркуляторных и метаболических расстройств. Рассмотрены роль тяжёлых металлов (в частности, свинца) и особенности течения ХАИ на фоне аутоиммунных поражений. Отмечена недостаточная разработанность вопроса патогенетической профилактики с использованием средств мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризованы используемые экспериментальные модели: хроническая алкогольная интоксикация, аутоиммунный нефрит и свинцовая интоксикация, а также их сочетанные формы. Представлены принципы группировки животных, схемы введения токсикантов и мелатонина. Приведены методики оценки диуреза, электролитного состава мочи и плазмы, показателей системной гемодинамики, биохимических маркеров перекисного окисления и активности антиоксидантной системы, а также морфологического и гистологического анализа. Методы современны, валидны и полностью соответствуют задачам исследования.

В главе 3 «Почечные и гемодинамические проявления при хронической алкогольной интоксикации и её коррекции мелатонином» представлены результаты изучения влияния ХАИ на функциональное состояние почек и системную гемодинамику. Установлены характерные для данного вида интоксикации нарушения: снижение диуреза, канальцевой реабсорбции, развитие протеинурии, гипертензивные сдвиги и активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов.

Морфологически выявлены признаки деструктивных и воспалительных изменений в ткани почек и миокарда. Применение мелатонина сопровождалось улучшением функциональных и биохимических показателей, а также частичным восстановлением структурной целостности органов-мишеней, что подтверждает его

патогенетически обоснованное цитопротекторное действие в условиях хронической алкогольной интоксикации.

В главе 4 «Почечные и гемодинамические проявления хронической алкогольной интоксикации у крыс на фоне модели аутоиммунного нефрита. Влияние мелатонина» рассмотрены особенности влияния ХАИ при наличии иммуновоспалительного фона. Установлено, что сочетание хронической алкогольной интоксикации с аутоиммунным поражением почек сопровождается выраженным усугублением функциональных расстройств: нарастанием протеинурии, электролитных сдвигов, ухудшением реологических и гемодинамических показателей.

Отмечено усиление окислительного стресса и угнетение антиоксидантной активности, а также более глубокие морфологические повреждения почечной ткани и сосудистого русла по сравнению с изолированной ХАИ. Применение мелатонина в условиях комбинированного токсико-иммунного воздействия привело к значимому снижению степени функциональных нарушений, улучшению показателей антиоксидантной системы и уменьшению выраженности деструктивных изменений в органах-мишенях, что подтверждает его эффективность в условиях отягощённого патологического фона.

В главе 5 «Почечные и гемодинамические проявления хронической алкогольной интоксикации на фоне свинцовой интоксикации. Влияние мелатонина» представлены результаты исследования комбинированного воздействия этанола и соли свинца. Установлено, что совокупное действие двух токсикантов приводит к усилению функциональных нарушений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы: отмечается выраженное снижение диуреза, нарастание протеинурии, электролитные расстройства, усугубление гипертензивных и гемодинамических отклонений.

Показано, что на фоне свинцовой интоксикации существенно возрастает интенсивность перекисного окисления липидов, более значительно снижается активность антиоксидантных ферментов, что сопровождается тяжёлыми морфологическими изменениями в тканях почек и миокарда. Применение мелатонина в данной модели позволило снизить степень окислительного стресса, улучшить показатели гемодинамики и частично восстановить структурную организацию исследуемых органов. Полученные данные подтверждают эффективность мелатонина как средства патогенетической коррекции при сочетанном токсическом воздействии.

Обсуждение результатов и заключение. В данном разделе проведён всесторонний анализ полученных экспериментальных данных в контексте современных научных представлений о патогенезе алкоголь-индуцированных нефро- и кардиопатий. Диссертант последовательно соотносит выявленные функциональные, биохимические и морфологические изменения с литературными данными, акцентируя внимание на системном характере поражения органов при хронической алкогольной интоксикации, особенно в условиях дополнительного патогенного воздействия.

Обосновано, что ключевыми звеньями патогенеза исследуемых нарушений являются активация процессов перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной системы, развитие тканевой гипоксии, сосудистой дисфункции и воспалительной реакции. Совокупное действие указанных механизмов приводит к структурно-функциональной дестабилизации почек и миокарда, формированию стойких и прогрессирующих нарушений. Сравнительный анализ показал, что наиболее выраженные патологические изменения наблюдаются при сочетанном воздействии алкоголя и свинца, а также при наличии иммунновоспалительного компонента.

Отдельное внимание уделено интерпретации профилактического эффекта мелатонина. На основании представленных данных сделан вывод о его многоцелевом действии, включающем снижение выраженности окислительного стресса, стабилизацию гемодинамических показателей и улучшение морфологического состояния тканей. Подчёркнута перспективность дальнейшего изучения мелатонина как средства неспецифической патогенетической коррекции токсико-индуцированных полиорганных нарушений.

В **заключении** диссертации сформулированы основные выводы, каждый из которых обоснован экспериментальными результатами. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, отражают как научную новизну, так и практическую направленность работы. Представленные практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в экспериментальной патофизиологии и токсикологии при разработке и тестировании новых схем фармакологической коррекции органных нарушений, вызванных хроническим воздействием этанола и других токсикантов.

Таким образом, диссертационное исследование Земляного Владлена Михайловича является завершённым научным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне, обладающим внутренней логической структурой, экспериментальной достоверностью и высокой степенью обоснованности представленных научных положений, что свидетельствует об его соответствии требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертации**

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, обладают прикладным характером и могут быть использованы в ряде направлений фундаментальной и прикладной медицины.

В частности:

-в экспериментальной патофизиологии – для моделирования алкоголь-индуцированных нефро- и кардиопатий в условиях комбинированного токсического и иммуновоспалительного воздействия, а также для изучения механизмов полиорганной дисфункции при хронической интоксикации;

- в токсикологии и фармакологии – для обоснования применения мелатонина в качестве средства патогенетической профилактики и коррекции нарушений, вызванных хронической алкогольной интоксикацией, свинцовой нагрузкой и аутоиммунным воспалением. Полученные данные могут служить основой при разработке и доклинической оценке новых мембраностабилизирующих и антиоксидантных препаратов;

- в образовательном процессе – материалы исследования внедрены в учебные модули по курсам патологической физиологии, фармакологии, нормальной физиологии в Северо-Осетинской государственной медицинской академии, а также используются в учебной и научно-исследовательской работе Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН (ИБМИ ВНЦ РАН);

- в научно-исследовательской деятельности – в рамках тематики, связанной с изучением оксидативного стресса, системной гемодинамики, органной токсичности, а также в прикладных исследованиях по разработке профилактических подходов при токсико-индуцированных поражениях почек и сердца.

Таким образом, диссертационная работа имеет высокую научно-практическую значимость, её выводы и положения могут быть использованы при дальнейшем развитии направлений патогенетической терапии, ориентированной на коррекцию последствий хронических токсических воздействий.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные положения, выводы и результаты диссертационного исследования отражены в научных публикациях автора в полном объёме, что соответствует установленным требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 статей размещены в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. Три публикации проиндексированы в международных библиографических базах: одна в журнале, входящем в базу Web of Science, и две — в базе Scopus.

Материалы исследования представлены и обсуждены на ряде всероссийских и международных научных конференций и симпозиумов, что свидетельствует о должной степени апробации полученных данных.

Автореферат диссертации составлен в соответствии с установленными нормативными требованиями, отражает структуру и содержание диссертационной работы, даёт чёткое представление о её цели, задачах, методах, результатах и выводах, и полностью соответствует основным положениям диссертации, выносимым на защиту.

Замечания

Несмотря на в целом положительную оценку выполненного исследования, диссертационная работа содержит отдельные замечания, не влияющие на её научную значимость, но заслуживающие внимания:

1. В ряде таблиц и графиков отсутствуют доверительные интервалы, значения уровня статистической значимости (p), что ограничивает возможности внешней оценки достоверности различий между группами.

2. В литературном обзоре встречаются повторы в цитировании и избыточное описание общепринятых сведений, что несколько снижает аналитическую направленность раздела.
3. В разделе «Материалы и методы» не во всех случаях представлены точные сведения о характеристиках применяемого оборудования, наборах реагентов и условиях хранения биологического материала, что может затруднить воспроизводимость полученных результатов.
4. В тексте работы имеются единичные стилистические и терминологические неточности, а также некоторые редакционные погрешности.

Указанные замечания носят преимущественно редакционно-технический характер, не затрагивают научно-методическую сущность исследования, не умаляют его значимости и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Вопросы к диссертанту

1. В диссертации не представлены данные по уровню этанола в крови животных, что не дает возможности оценивать фактическую степень их алкоголизации. Определяли ли Вы и как этот уровень в разных сериях экспериментов и особенно после использования мелатонина? Влиял ли мелатонин на концентрацию алкоголя в крови?
2. Ваша модель сочетала ХАИ со свинцовой интоксикацией и ХАИ с аутоиммунным нефритом. Были ли какие-то различия в степени нарушений функций почек и водно-солевого обмена в этих сериях, а также в эффективности использования мелатонина?
3. Поскольку мелатонин вызывал ряд одинаковых позитивных изменений в организме животных при разных моделях ХАИ, можно ли утверждать, что

используемая доза гормона вызывала неспецифический корригирующий эффект, не связанный с патогенезом?

Заключение

Диссертационная работа Земляного Владлена Михайловича «Экспериментальные алкоголь-индуцированные нефропатия и кардиопатия (моделирование, патогенез, профилактика)» является завершённым научно-квалификационным исследованием, выполненным автором самостоятельно. Работа содержит новое решение актуальной научной задачи — экспериментального изучения патогенеза алкоголь-индуцированных нефро- и кардиопатий в условиях изолированного и сочетанного токсико-иммунного воздействия, а также патогенетического обоснования применения мелатонина в качестве средства профилактики и коррекции поражений органов-мишеней.

Автором разработаны оригинальные экспериментальные модели токсических поражений почек и сердца, выявлены патогенетические звенья, в том числе процессы оксидативного и нитрооксидативного стресса, дисфункции антиоксидантной системы, микрососудистые и воспалительные изменения. На основании проведённого анализа показана эффективность мелатонина в коррекции выявленных нарушений, что расширяет современные представления о токсикодинамике этанола и даёт основу для разработки патогенетически ориентированных подходов к профилактике осложнений.

Диссертация В.М. Земляного по актуальности, структуре, научному содержанию, обоснованности выводов и степени экспериментальной проработки полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с дополнениями от 26.09.2022 г. в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

27 мая 2025 г.

Айзман Роман Иделевич,

доктор биологических наук (03.00.13 - физиология человека и животных),

профессор, заслуженный деятель науки РФ,

профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» МП
РФ

Почтовый индекс и адрес места работы: 630126, город Новосибирск, ул.
Вилуйская, дом 28, учебный корпус №1, блок 2, каб. 132.

Web-Сайт: www.nspu.ru

Контактный телефон/факс: +7 (383) 244-11-61; +79139119564

Адреса электронной почты: nspu@nspu.ru; aizman.roman@yandex.ru

Айзман Роман Иделевич

Я, Айзман Роман Иделевич, даю согласие на обработку моих персональных данных, связанную с защитой диссертации и оформлением аттестационного дела соискателя Владлена Михайловича Земляного.

