

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Р.Е. Калинин
«18» _____ 2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Роль ИИФ- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии» выполнена на кафедре биологической химии.

В период подготовки диссертации Райцев Сергей Николаевич являлся очным аспирантом кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2020 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1853 выдана в 2026 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Звягина Валентина Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, профессор кафедры.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции 2019 года, названной COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), которая повлияла на жизни миллиардов человек по всему миру. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) – высококонтагиозный и высокопатогенный вирус, передающийся преимущественно воздушно-капельным путём, также возможен фекально-оральный путь передачи инфекции. Клинические проявления заражения SARS-CoV-2 могут варьироваться от лёгких (сухой кашель, повышение температуры тела, утомляемость) до тяжёлых и жизнеугрожающих – пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), шок, полиорганная недостаточность.

Тяжёлые формы вирусной пневмонии при COVID-19 имеют особенности, отличающие их от предыдущих известных заболеваний. SARS-CoV-2 вызывает чрезмерную реакцию иммунной системы, в результате чего организм производит избыточное количество цитокинов, что приводит к серьёзному повреждению лёгких. Это острое повреждение лёгких нарушает структуру альвеолярно-капиллярной мембраны, что способствует развитию нетипичного ОРДС. Повреждение лёгких приводит к дыхательной недостаточности, гипоксемии и развитию системной гипоксии.

В условиях гипоксии в тканях запускается ряд адаптационных механизмов, направленных на поддержание уровня кислорода в клетках, продукции энергии и протекания энергозависимых процессов в организме человека. Однако при

тяжёлом течении COVID-19 пневмонии прогрессирование системной гипоксии способствует проникновению вируса внутрь клеток, прогрессированию системного воспаления, развитию дисфункции эндотелия и нарушению коагуляционного гемостаза, играя критическую роль в патогенезе заболевания. Ключевым регулятором адаптивного ответа при гипоксии на биохимическом уровне выступает фактор, индуцированный гипоксией (HIF). HIF, являясь гетеродимерным фактором транскрипции, состоит из зависимой от напряжения кислорода α -субъединицы и конститутивной β -субъединицы [189]. В условиях острой гипоксии наибольшую активность проявляет изоформа HIF-1 α . В случае хронической гипоксии преимущественно активен HIF-2 α .

Несмотря на активное изучение роли изоформ HIF в адаптации к гипоксии, их роль при COVID-19 пневмонии остаётся недостаточно изученной. Кроме того, оценка уровней HIF-1 α и HIF-2 α обычно проводится в тканях, что затрудняет раннюю диагностику тяжёлых форм заболевания в клинической практике. Хотя известно, что измерение уровней HIF возможно в плазме крови, такие исследования ранее не проводились у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии. Поэтому поиск доступных биомаркеров в плазме крови, отражающих активность гипоксического ответа, представляется высокоактуальным для раннего прогнозирования тяжести и исходов COVID-19 пневмонии.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Литературный поиск, работа с полученным биоматериалом, обработка полученных данных, в том числе статистический анализ, написание диссертационной работы проводились автором самостоятельно. Постановка цели и задач, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов и подготовка научных публикаций осуществлялись совместно с научным руководителем.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с

использованием статистических методов: Для оценки соответствия количественных показателей нормальности распределения в группах размером $n > 50$ применяли критерий Колмогорова-Смирнова, в группах с размером $n < 50$ – критерий Шапиро-Уилка. Распределение полученных результатов было отличным от нормального, поэтому показатели характеризовали с помощью медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1 и Q3). При распределении отличным от нормального для 2-х групп оценку значимости различий проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса, с последующим пост-хок анализом с помощью критерия Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнера (DSCF). Для определения различий в зависимых группах использовали критерий Вилкоксона. Направление и сила корреляционных взаимосвязей между двумя количественными показателями определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, между двумя качественными показателями – с помощью коэффициента Кейндалла. Прогностическая модель, определяющая зависимость количественной переменной от факторов, осуществлялась с помощью метода линейной регрессии и анализа ROC-кривых, метода логистической регрессии и коэффициента R^2 Макфаддена. Статистически значимыми считали отличия исследуемых показателей при $p < 0,05$.

В работе использованы современные методики: иммуноферментный анализ, колориметрическое определение стабильных метаболитов оксида азота, ферментативный анализ общего и свободного карнитина.

Цель сформулирована четко, задачи соответствуют заявленной цели.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ StatSoftStatistica 10.0, Jamovi 2.3.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Во время выполнения работы показано, что у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии наблюдалось более выраженная активность системного воспаления как на момент поступления (повышение уровня С-реактивного белка), так и на 7-е сутки лечения (высокие показатели С-реактивного белка и критический рост нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR) относительно пациентов со средней степенью тяжести. Показатели С-реактивного белка и индекс NLR могут быть использованы в качестве ключевых маркеров системного воспалительного ответа. Кроме того, у пациентов в критическом состоянии отмечалось нарушение белкового обмена (снижение общего белка) и развитии почечной дисфункции (повышение мочевины), что указывает на начальные этапы развития полиорганной недостаточности.

Проведенная оценка клинических проявлений дыхательных нарушений и эффективности респираторной терапии показала, что индекс частоты дыхания-оксигенации (ROX) является доступным и высокоинформативным маркером при выборе метода и объёма респираторной поддержки. Была продемонстрирована тесная взаимосвязь между нарушениями в биохимических показателях (гиперферритинемия, высокий индекс NLR, гипопротеинемия, изменение уровня тромбоцитов) и степенью выраженности дыхательных нарушений, оцениваемых по индексу ROX. Это подтверждает ключевую роль системного воспаления, коагулопатии и метаболических нарушений в патогенезе гипоксии при COVID-19 пневмонии и обосновывает целесообразность интеграции биохимических и клиничко-инструментальных данных в прогностические модели.

В результате исследования был разработан прикладной метод прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией, включающий комплексную оценку возраста, степени поражения лёгких, индекса ROX и уровня тромбоцитов.

Выявлено, что у пациентов с COVID-19 пневмонией наблюдался более высокий уровень HIF-1 α , iNOS и метаболитов NO в плазме крови в сравнении со здоровыми добровольцами. Впервые было установлено, что у пациентов с крайне

тяжёлым течением COVID-19 пневмонии наблюдались более низкие уровни HIF-1 α и iNOS в плазме крови при поступлении. Комплексная оценка клинико-инструментальных и молекулярно-биологических показателей позволила разработать методику прогнозирования неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии, основанную на определении частоты сердечных сокращений, степени поражения лёгких, уровня HIF-1 α в плазме крови и уровня креатинина в сыворотке крови.

Впервые была проведена оценка нарушений карнитинового обмена при COVID-19. Показано, что у пациентов с COVID-19 пневмонией уровни общего карнитина и ацилкарнитинов были ниже, а уровень свободного карнитина выше, чем у здоровых добровольцев.

Впервые было проведено исследование уровня карнитин-ацетилтрансферазы (CRAT) в плазме крови. Уровень CRAT был выше у пациентов с COVID-19 пневмонией в сравнении с контрольной группой. У пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 уровень CRAT был выше относительно групп среднетяжёлого и тяжёлого течения. Выявленные корреляции уровня CRAT со степенью тяжести течения COVID-19, длительностью пребывания в отделении реанимации и уровнем HIF-1 α в плазме крови позволили разработать прогностическую модель прогнозирования исходов COVID-19 пневмонии. Разработанная модель основана на показателях индекса массы тела, уровнях ферритина и креатинина в сыворотке крови и уровня CRAT в плазме крови.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Практическая значимость работы заключается в определении критериев эффективности респираторной терапии у пациентов с COVID-19 пневмонией. Были разработаны способы прогнозирования прогрессирования системной гипоксии и риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 пневмонии. Также были определены маркеры тяжести метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток при COVID-19 пневмонии.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ заключается в расширении имеющихся знаний о развитии и прогрессировании системной гипоксии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии. Было установлено, что у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 наблюдалось нарушение процессов адаптации организма к гипоксии в условиях активного системного воспалительного ответа. Было установлено, что пациенты с тяжёлыми формами COVID-19 пневмонии имели различную степень выраженности нарушений карнитинового обмена в зависимости от степени тяжести заболевания. Полученные данные являются обоснованием для персонализированного подхода к лабораторной диагностике формирования процессов адаптации к гипоксии в условиях системного воспаления.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена исследованию биохимических процессов, протекающих при COVID-19 и роли HIF- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

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

1. Райцев, С. Н. Роль HIF-1 α в развитии дисбаланса карнитинового обмена при тяжёлом течении COVID-19 пневмонии / С.Н. Райцев, В.И. Звягина, Ю.А. Марсянова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2026. – Т. 29, № 1. – С. 59-66.

2. Исследование динамики HIF-1 α , HIF-2 α и VEGF-A в плазме крови, как потенциальных маркеров эндотелиальной дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии / С.Н. Райцев [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.

– 2025. – Т. 28, №12. – С. 77-83. (соавт. Звягина В.И., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Райцева О.В.)

3. Исследование компонентов HIF-1 α -сигнального пути в плазме крови у пациентов с COVID-19 инфекцией различной степени тяжести / С.Н. Райцев [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 57–62. (соавт. Звягина В.И., Бельских Э.С., Марсянова Ю.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А.)

4. 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 Э.С. Бельских, В.И. Звягина; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

5. 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.

6. 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, В.И. Звягина, Э.С. Бельских, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

7. 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, Д.О. Мельников, Ю.А. Марсянова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Диссертация «Роль HIF- α -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии» Райцева Сергея Николаевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: биологической химии; биологии; математики, физики и медицинской информатики; онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии; фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 12 человек. Результаты голосования: «за» – 12 человек; «против» – нет; «воздержалось» – нет (протокол № 1 от 10 февраля 2026 года).

Председатель межкафедрального заседания:
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Якушева Елена Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Якушевой Е.Н. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Сучков Игорь Александрович

