

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Российская Академия Наук

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Государственный научный центр
Российской Федерации

ИНСТИТУТ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

Российской академии наук

(ГНЦ РФ-ИМБП РАН)

ИНН/КПП 7714038980/771401001

ОГРН 1027739333710

Хорошевское шоссе, д. 76А, г. Москва, 123007

телефон: (499) 195-15-73,

факс: (499) 195-22-53

e-mail: doc@imbp.ru

http://www.imbp.ru

11.09.2026

№ 109/

19/2484

На №

от

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГНЦ РФ - ИМБП
РАН

Д.М.Н., академик РАН

О.И. Орлов



«09» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Максимовой Елены Александровны «Физико-химические закономерности молекулярного отклика тканей на ранние изометрические нагрузки после эндопротезирования», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Актуальность

В мире остеоартрозом страдает примерно 10–20% населения; в РФ около 13% взрослого населения страдают от артроза коленного и/или тазобедренного суставов. Эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов является наиболее эффективным подходом для борьбы с этим заболеванием. Важно отметить, что восстановление после эндопротезирования коленного и особенно тазобедренного сустава идет очень медленно. Вызванное заболеванием и операцией длительное снижение двигательной активности и воспаление приводят к падению мышечной массы, силы и аэробной работоспособности (выносливости), что значительно снижает качество жизни пациентов, потенциально может привести к травмам и индуцировать развитие ряда сопутствующих заболеваний. Эта проблема стоит особенно остро для пожилых пациентов. Физические упражнения эффективны для ускорения ранней реабилитации после эндопротезирования суставов. Однако теоретические основы позитивного влияния физических нагрузок изучены явно недостаточно. Это не дает возможности подобрать тренировочные нагрузки оптимальные для восстановления после операции. Цель диссертационной работы Е.А. Максимовой – выявить физико-химические закономерности молекулярного отклика тканей на изометрические нагрузки у пожилых пациенток после эндопротезирования тазобедренного

сустава с перспективой применения полученных результатов для разработки способов реабилитации. Актуальность и новизна исследования не вызывает сомнения.

Структура диссертации и основные результаты

Диссертационная работа построена по классической схеме: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы и 3 приложений. Работа изложена на 129 страницах, содержит 27 рисунков, 5 таблиц и включает 171 источник цитируемой литературы.

В литературном обзоре подробно описаны результаты исследования эффективности различных тренировочных программ, используемых сразу после эндопротезирования. Представлены данные по влиянию возраста и различных физических тренировок на мышечные волокна, сателлитные клетки и функциональные возможности тренируемых мышц (максимальная сила и выносливость), а также на изменение транскриптома.

В методическом разделе описан дизайн и организация исследования, а также используемые методы. Однако подробное описание упражнений, используемых в контрольной и экспериментальной группах не представлено в этом разделе, а дано в разделе с результатами исследования.

В разделе Результаты и обсуждение представлены данные по приведенным исследованиям. Диссертационная работа построена на анализе результатов только одного эксперимента с участием добровольцев. Тем не менее, нужно отметить, что в этом эксперименте получены уникальные данные: было проведено комплексное исследование ряда физиологических и молекулярных показателей у пожилых пациентов до и после эндопротезирования тазобедренного сустава ($n = 10$). В рамках этой работы исследовался ряд субъективных и объективных показателей, характеризующих функциональное состояние пациентов. В частности, измерялась максимальная произвольная изометрическая сила различных групп нижней конечности и ряд биохимических показателей крови, характеризующих поврежденность скелетных мышц, уровень маркеров воспаления и цитокинов (предположительно миокинов). До, через сутки и 12 суток восстановления в контрольной и экспериментальной группах были взяты биопсические пробы *m. rectus femoris* для исследования транскриптома методом нанопорового секвенирования. Сопоставляя физиологические и биохимические изменения, произошедшие в двух группах, автору удалось выявить единичные эффекты, указывающие на большую эффективность предложенной тренировочной программы. Отсутствие выраженных эффектов, по-видимому, связано с малым размером анализируемых выборок ($n = 5$ в контрольной и экспериментальной группах). Тем не менее, анализ транскриптомных данных показал, что в экспериментальной группе во время реабилитации изменило экспрессию значительно большее количество генов, чем в контрольной группе. Важно отметить, что при этом в контрольной группе были активированы многочисленные гены, иммунного и воспалительного ответа, в то время как в экспериментальной группе через 12 дней после операции экспрессия этих генов вернулась к исходным значениям. Это косвенно указывает на большую эффективность предложенной программы реабилитации. При этом важно

отметить, что предложенная программа реабилитации была безопасна и хорошо переносилась пациентами.

Личный вклад автора

Значимый личный вклад автора в представленную работу подтверждается публикациями в двух отечественных и в одном международном журнале, относящемся к категории Q1, а также патентом на изобретение; во всех публикациях диссертант является первым автором.

Вопросы и замечания

Знакомство с диссертацией произвело положительное впечатление, но вызвало ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер.

- 1) В тексте диссертации несколько раз используются термин «биофизические процессы» и т.п., при описании процессов связанных с «мышечным сокращением, с иммунным ответом, воспалением, ангиогенезом, лимфангиогенезом, с пролиферацией и дифференцировкой клеток, с регуляцией энергетического метаболизма, фосфорилирования, вазоконстрикции, вазодилатации». Большая часть этих процессов – это физиологические процессы. Насколько в этом случае уместно использование термина «биофизический»?
- 2) Раздел литературного обзора 1.3 посвящен, главным образом, описанию эффектов разных видов физических упражнений и регулярных тренировок, а не эффектам изометрических упражнений, как указано в названиях подразделов.
- 3) Было ли получено биоэтическое разрешение на проведение исследований с участием пациентов?
- 4) Различалась ли медикаментозная послеоперационная поддержка в двух группах пациентов?
- 5) В методическом разделе не описана процедура оценки целостности выделенной РНК. Проводилась ли эта процедура, какой был индекс целостности (RIN)? Какие праймеры использовали для проведения реакции обратной транскрипции?
- 6) Тренировочные программы в контрольной и экспериментальной группах различались не только по времени выполнения упражнения, но и по составу упражнений (в контрольной группе некоторые упражнения не использовались). Можно ли оценить, какое влияние оказало включение дополнительных упражнений на изменение измеряемых показателей в экспериментальной группе, относительно контрольной?
- 7) При анализе изменений в экспрессии генов учитывалось парность сравнений (был ли введен фактор *Субъект*)? Анализ главных компонент был проведен на данных по экспрессии всех белок-кодирующих генов или только генов, изменивших экспрессию в исследовании? Можно ли заключить, что анализ главных компонент указывает на то, что индивидуальная дисперсия вносит значительно больший вклад, чем дисперсия, связанная с исследуемым воздействием? Насколько это соотносится с данными литературы по изменению транскриптома в скелетной мышце человека при различных воздействия (например, при физической тренировке)?

- 8) В работе не представлено, что такое нормализованный показатель обогащения и как он рассчитывался. Какие были уровни FDR у сопоставляемых обогащенных функциональных категорий, в каких категориях были отмечены наиболее значимые уровни обогащения?
- 9) Основной вопрос, возникающий при знакомстве с работой, связан с тем, что автор отмечает: «в экспериментальной группе наблюдался более высокий уровень экспрессии большинства генов по сравнению с контрольной группой» (при сопоставлениях 12/0) и т.п. Это интерпретируется, как аргумент в пользу большей эффективности предложенного протокола реабилитации. При таком дизайне исследования основной подход, используемый для оценки большей эффективности тренировки в экспериментальной группе, относительно контрольной, – это сопоставление приростов, вызванных тренировкой, между группами или выявление эффекта взаимодействия между факторами *Вид тренировки* x *Время тренировки* (например, с помощью дисперсионного анализа). Было ли проведено такое исследование? Хотелось бы уточнить, на основании чего делается заключение о более высокой экспрессии генов в экспериментальной группе относительно контрольной?
- 10) Автор показал, что для обеих групп выявлены транскриптомные ответы, которые сильно отличаются от ответов на физическую тренировку в норме (например, отсутствие увеличения экспрессии генов, кодирующих субъединицы митохондриальных дыхательных комплексов). Сопоставлялись ли изменения, полученные в исследовании (сравнения 12/0) с многочисленными исследованиями, изучавшими транскриптомные ответы скелетной мышцы человека на физическую тренировку? Какое пересечение транскриптомных ответов, какие гены/наборы генов ответили сходным или противоположным образом?
- 11) Ключевой показатель, оценивающий эффективность реабилитации при эндопротезировании, это восстановление функциональных возможностей (сила и выносливость) мышц оперированной конечности и способности человека совершать движения в повседневной жизни. В работе был обнаружен ряд позитивных изменений в экспрессии генов в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной группой. Когда, по мнению автора, должны проявиться различия между двумя протоколами реабилитации на физиологическом уровне?
- 12) Технические замечания. Ключевые для исследования рисунки 13-17 сделаны в плохом качестве, что значительно затрудняет их восприятие. Названия осей и подписи в легенде сделаны по-английски; в тексте достаточно много англицизмов: «оверэкспрессия», «вулкано плот» и т.д. На рисунке 18 и 19 не ясно, какие единицы представлены на тепловой карте.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, стоит отметить, что диссертация Максимовой Елены Александровны посвящена решению актуальной и важной проблемы – исследованию физиологических, биофизических и молекулярных механизмов восстановления скелетных мышц после эндопротезирования тазобедренного сустава у пожилых людей. В работе

проведено уникальное исследование с участием пожилых пациентов с артрозом коленного сустава. Предложен и успешно апробирован новый протокол реабилитации этих пациентов с помощью изометрических упражнений, а также исследованы биохимические и молекулярные ответы (изменения транскриптома) на различные реабилитационные программы. Эти результаты формируют теоретическую базу для дальнейшей оптимизации протоколов реабилитации таких пациентов с помощью физических упражнений и других подходов. Таким образом, диссертация Максимовой Елены Александровны является законченным научным исследованием, которое по актуальности, новизне изложенных результатов и объему проделанной работы соответствует всем критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Максимова Елена Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Отзыв составил:

д.б.н. (03.03.01 - физиология), проф. РАН,
в.н.с.-заведующий лабораторией физиологии мышечной деятельности,
заведующий отделом молекулярно-клеточной биомедицины
ГНЦ РФ ИМБП РАН

Попов Д.В.

09 сентября 2026 г.

Адрес: 123007, Российская Федерация, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
Контактный телефон: +7 499 195 6566
e-mail: doc@imbp.ru, сайт: <http://www.imbp.ru/>

Подпись д.б.н. Попова Д.В. удостоверяю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Государственного научного центра Российской Федерации
Института медико-биологических проблем
Российской академии наук, доктор биологических наук



Левинских М.А.

09 сентября 2026 г.

Сведения о ведущей организации

по диссертации Максимовой Елены Александровны «Физико-химические закономерности молекулярного отклика тканей на ранние изометрические нагрузки после эндопротезирования», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. «Биофизика».

Наименование организации в соответствии с уставом, сокращенное наименование	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук ГНЦ РФ - ИМБП РАН
Организационно-правовая форма	Бюджетные учреждения
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Сведения о руководителе организации	Директор Орлов Олег Игоревич, доктор медицинских наук, академик РАН
Сведения о лице, составившем отзыв, должность, адрес эл. почты	Попов Даниил Викторович, доктор биологических наук, заведующий Лабораторией физиологии мышечной деятельности; danil-popov@yandex.ru
Почтовый индекс и адрес организации	123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76А
Телефон/Факс	+7 (499) 195-23-63 / +7 (499) 195-22-53
Адрес электронной почты	doc@imbp.ru
Адрес сайта Института	https://www.imbp.ru/
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 статей) 1. Borzykh A.A., Makhnovskii P.A., Ponomarev I.I., Vepkhvadze T.F., Lednev E.M., Rukavishnikov I.V., Orlov O.I., Tomilovskaya E.S., Popov D.V. Transcription factors associated with regulation of transcriptome in human thigh and calf muscles at baseline and after six days of disuse. // Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech. – 2025. – Vol. 1868, №2. - e195086. DOI: 10.1016/j.bbagr.2025.195086 2. Borzykh A.A., Zhedyaev R.Y., Ponomarev I.I., Vepkhvadze T.F., Zgoda V.G., Orlova M.A., Vavilov N.E., Shishkin N.V., Lednev E.M., Makhnovskii P.A., Sharlo K.A., Babkova A.R., Vassilieva G.Y., Gimadiev R.R., Shenkman B.S., Rukavishnikov I.V., Orlov O.I., Tomilovskaya E.S., Popov D.V. Multidirectional effect of low-intensity neuromuscular electrical stimulation on gene expression and phenotype in thigh and calf muscles after one week of disuse. // Eur. J. Appl. Physiol. – 2025. – Vol. 125. – P. 2431-2447. DOI: 10.1007/s00421-025-05761-x 3. Borovik A.S., Pecheritsa M.A., Vinogradova O.L., Tarasova O.S. Changes in Systemic Hemodynamics during Static Contractions of Upper and Lower Limb Muscles: Influence of Fatigue. // Hum.Physiol. – 2025. – Vol. 50, №4. – P. 383–392. DOI: 10.1134/S036211972470083X 4. Kurochkina N.S., Orlova M.A., Vigovskiy M.A., Zgoda V.G., Vepkhvadze T.F., Vavilov N.E., Makhnovskii P.A., Grigorieva O.A., Boroday Y.R., Philippov V.V., Lednev E.M., Efimenko A.Y., Popov D.V. Age-related changes in human skeletal muscle transcriptome and proteome are more affected by chronic inflammation and physical inactivity than primary aging. // Aging Cell. –	

2024. –Vol. 23, № 4. - e14098. DOI: 10.1111/accel.14098

5. Makhnovskii P.A., Kukushkina I.V., Kurochkina N.S., Popov D.V.. Knockout of Hsp70 genes significantly affects locomotion speed and gene expression in leg skeletal muscles of *Drosophila melanogaster*. // *Physiol. Genomics*. – 2024. – Vol. 56, №8. – P. 567-575. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00143.2023
6. Якупова Э.И., Попов Д.В. Влияние инсулина на фосфопротеом скелетных мышц в норме и при инсулинорезистентности // *Гены и Клетки*. – 2024. – Т. 19, №3. – С. 359-371. DOI: 10.17816/gc630891
7. Pechkova M.G., Kiryukhina O.O., Tarasova O.S. The Study into the Role of Pannexin 1 in the Regulation of Contractile Activity of Longitudinal Smooth Muscle Layer in the Mouse Portal Vein. Moscow Univ. // *Biol.Sci. Bull.* – 2024. – Vol. 79. – P. 61–69. DOI: 10.3103/S0096392524600868
8. Popov D.V., Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., Gazizova G.R., Vepkhvadze T.F., Lednev E.M., Motanova E.S., Lysenko E.A., Orlov O.I., Tomilovskaya E.S. Rapid changes in transcriptomic profile and mitochondrial function in human soleus muscle after 3-day dry immersion. // *J. Appl. Physiol* (1985). – 2023. Vol. 134, №5. – P.1256-1264. DOI: 10.1152/japphysiol.00048.2023
9. Makhnovskii P.A., Lednev E.M., Gavrilova A.O., Kurochkina N.S., Vepkhvadze T.F., Shestakova M.V., Popov D.V. Dysregulation of early gene response to a mixed meal in skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes. // *Physiol. Genomics*. – 2023 – Vol. 55, №10 – P. 468-477. DOI: doi.org/10.1152/physiolgenomics.00046.2023
10. Zhedyaev R.Yu., Tarasova O.S., Sharova A.P., Tomilovskaya E.S., Vinogradova O.L., Borovik A.S. Diverse effects of seven-day dry immersion on hemodynamic responses in head-up tilt and lower body negative pressure tests. // *Acta Astronautica*. – 2023. – Vol. 208. – P. 105–110. DOI: 10.1016/j.actaastro.2023.04.005
11. Makhnovskii P.A., Bokov R.O., Kolpakov F.A., Popov D.V. Transcriptomic Signatures and Upstream Regulation in Human Skeletal Muscle Adapted to Disuse and Aerobic Exercise. // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, №3. – P. 1208. DOI: 10.3390/ijms22031208

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Даем согласие на включение персональных данных в аттестационное дело соискателя и их дальнейшую обработку, необходимую в соответствии с распоряжениями Правительства РФ и Минобрнауки России, на размещение их в сети Интернет на сайте ИТЭБ РАН и ФИС ГНА ВАК РФ.



А.М. Федорко