

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Александрова Андрея Георгиевича на тему: «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология

Диссертационное исследование Александрова Андрея Георгиевича посвящено актуальной научной проблеме, касающейся поиску новых подходов к углубленному изучению патогенеза опасных вирусных инфекций, в том числе гриппозной инфекции и конкретно свиного гриппа, и разработке на этой основе более эффективных средств профилактики и лечения. При этом автор в приоритете автора оказалась оценка значимости конечных продуктов гликирования в формировании острого повреждения лёгких, вызванного гриппом А(Н1N1)pdm09, и возможности коррекции данной патологии при помощи блокаторов образования КПП.

Основой данного направления исследований явились современные представления о тяжелом течение многих инфекционных заболеваний, обусловленном развитием у многих пациентов острого повреждения лёгких/острого респираторного дистресс синдрома – основной причины смертельных исходов в подобных условиях, даже несмотря на проведение интенсивной терапии. По современным представлениям, в основе острого респираторного дистресс синдрома лежит развитие системной воспалительной реакции, в патогенезе которой, наряду с Толл-подобными рецепторами и рецепторами цитокинов, заметную роль играют интермедиаты углеводного обмена, в частности гликолиза. Последние образуют аддукты с белками тканей и крови, называемые конечными продуктами гликирования (КПП), к наиболее известным и изученным из которых относятся метилглиоксальлизин димер, 6-карбоксиэтиллизин, 6-карбоксиметиллизин и пентозидин. Взаимодействуя с соответствующими рецепторами на клетках макроорганизма., они запускают каскад внутриклеточных реакций, ведущий к экспрессии провоспалительных цитокинов и трансформации моноцитов в макрофаги с последующей активацией миелопероксидазы, приводящей к образованию активных форм кислорода, которые способны непосредственно оказывать повреждающее действие, в частности, на альвеолоциты, а также другие клетки лёгочной паренхимы, способствуя тем самым воспроизведению новых КПП и прогрессированию патологического процесса.

Отсутствие глубоких знаний в отношении вышеописанных процессов при инфекционной патологии во многом способствовало формированию определенного провала в области патогенетической терапии острых тяжелых осложнений инфекций различной этиологии и генеза, в том числе вирусной природы (грипп, новая

коронавирусная инфекция, геморрагические лихорадки и др.), что, по-видимому, и подтверждает высокий уровень летальности среди пациентов с вирус-ассоциированным острым повреждением легких и острым респираторным дистресс-синдромом. Учитывая сложившуюся ситуацию, необходим поиск новых терапевтических подходов и обеспечивающих эти подходы средств, способных, в первую очередь, влиять на системную воспалительную реакцию, развивающуюся в ответ на инфекционный агент.

Основываясь на современных взглядах и известных механизмах развития системной воспалительной реакции при различных патологических состояниях, роли конечных продуктов гликирования в развитии осложнений ряда патологических состояний, в том числе, сахарного диабета, отсутствии сколько-нибудь убедительных доказательств конечных продуктов гликирования в патогенезе тяжелых осложнений опасных вирусных инфекций, в том числе гриппозной инфекции, позволило автору вполне обоснованно выбрать именно это направление в качестве **приоритетного и актуального** для своего диссертационного исследования, вполне убедительно и обоснованно сформулировать цель и основные решаемые задачи.

Цель исследования заключалась в изучении роли конечных продуктов гликирования в патогенезе вирусиндуцированного острого повреждения легких обосновать возможность использования средств, ограничивающих их накопление, в экспериментальной терапии данного осложнения гриппозной инфекции, сформулирована четко и понятно. Судя по изложенным в автореферате диссертации данным, автору удалось в результате проведения комплекса современных вирусологических, иммунологических, гистологических методов исследования, получить данные, которые позволили в своей совокупности решить поставленные задачи и, как следствие, достигнуть поставленной цели исследования. При этом, в своей работе соискатель доказал наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем конечных продуктов гликирования в лёгочной ткани экспериментальных животных и ключевыми биомаркерами течения острого повреждения легких, вызванного вирусами гриппа штаммов A/California/09 (mouse-adapted) (H1N1)pdm09 и A/Aichi/68MA (mouse-adapted) (H3N2). Далее автор подтвердил полученные результаты, проведя фармакологический анализ, с использованием предшественника образования конечных продуктов гликирования метилглиоксаля и блокатора их накопления аминогуанидина бикарбоната.

Полученные результаты, касающиеся изменения показателей конечных продуктов гликирования при экспериментальной гриппозной инфекции, позволили автору путем адекватных статистических методов исследования показать их роль в развитии системной воспалительной реакции и, тем самым, целенаправленно осуществить поиск противовирусных средств, способных в определенной степени

блокировать их патологические эффекты и воспалительный ответ, в целом. В этой связи автором установлено, что применение аминоксидина бикарбоната способствовало снижению тяжести течения гриппозной инфекции в эксперименте. Более того, автор изучил возможность коррекции вирус-ассоциированного острого повреждения легких у животных со сформированной преморбидной патологией, в которой конечные продукты гликирования играют весьма важную роль. В эксперименте на инфицированных мышцах с экспериментальным сахарным диабетом, диссертант продемонстрировал, что применение блокатора образования конечных продуктов гликирования и в этом, дополнительно осложненном, состоянии оказало протективный эффект в отношении тяжести острого повреждения легких.

Представленные соискателем результаты, безусловно, являются значимым вкладом в проблему поиска новых эффективных средств патогенетической терапии вирус-ассоциированных респираторных осложнений, а также обоснованием для дальнейшего поиска средств терапии среди блокаторов образования конечных продуктов гликирования.

По результатам работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК РФ.

При ознакомлении с авторефератом диссертации Александрова А.Г. принципиальных вопросов и замечаний не возникло. В плане дискуссии хотелось бы получить ответы соискателя на следующие вопросы:

1. В какой степени, по мнению автора, выявленные изменения в процессе острого поражения легких вирусной природы можно рассматривать как общебиологический механизм патогенеза вирус-ассоциированных респираторных осложнений вне зависимости от их этиологической природы?

2. Как видится автору возможность включения в схему патогенетической терапии вирус-ассоциированных респираторных осложнений препаратов, используемых в терапии больных сахарным диабетом, например, из группы бигуанидов?

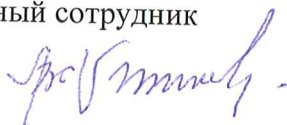
Заключение.

Диссертационная работа Александрова А.Г. на тему «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(H1N1)pdm09» является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области изучения патогенеза вирус-ассоциированных респираторных осложнений гриппозной инфекции и на этой основе совершенствованию подходов к патогенетической терапии этой инфекции.

По актуальности, теоретической и практической значимости, научной новизне и обоснованности выводов представленная работа полностью соответствует требованиям п.9, абз. 2 «Положения о присуждении ученых степеней (в ред.

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650, 28.08.2017 №1024, 01.10.2018 №1168, 20.03.2021 №426, 11.09.2021 №1539), предъявленным к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ
доктор медицинских наук старший научный сотрудник



А.В. Степанов

« 11 » апреля 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника Степанова А.В. заверяю.

Начальник ГНИИИВМ МО РФ
доктор медицинских наук профессор



С.В. Челуп

« 11 » апреля 2022 г.