

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Александра Андрея Георгиевича «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 и 3.3.6. - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность и роль вирусных инфекций человека в последние годы не ослабевает, а лишь возрастает. Это обусловлено эволюцией самих вирусов, появлению новых их разновидностей, лекарственной резистентностью и распространению устойчивых штаммов, что снижает эффективность терапии. Вследствие этого поиск и разработка новых средств терапии вирусных инфекций является на сегодняшний день одним из приоритетных направлений медицинской науки и практического здравоохранения.

Грипп, несмотря на очевидные успехи в области вакцинологии и химиотерапии, продолжает оставаться трудно контролируемой инфекцией с большим количеством осложнений. В их развитии нередко имеет место формирование острого поражения лёгких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс- синдром. При этом, несмотря на давность существующей проблемы, современные методы фармакологической коррекции вирус-ассоциированного ОПЛ не обладают должной эффективностью. Среди основных путей разрешения выделяют два подхода: первый подход связан с оптимизацией уже существующей терапии; второй подход основан на поиске принципиально новых средств как этиотропной, так и патогенетической терапии. При этом если в области поиска новых средств противовирусной терапии наблюдается позитивная тенденция, то новых подходов к поиску патогенетических средств явно недостаточно. Таким образом, выбранное направление диссертационного исследования является актуальным.

В представленной работе диссертант на модели вирус-ассоциированного ОПЛ у мышей показал наличие прямой зависимости между динамикой изменения уровней специфических биомаркеров течения патологии и уровнем КПГ в лёгких. Для подтверждения полученного результата автор с помощью фармакологических «зондов», влияющих на уровень КПГ, оценил возможность коррекции вирус-ассоциированного ОПЛ. Было показано, что предварительное применение предшественника образования КПГ метилглиоксаля способствует отягощению течения патологии. В свою очередь, терапия блокатором накопления данных продуктов гликирования аминоксидина бикарбонатом способствовала снижению тяжести вирус-ассоциированного ОПЛ. Основываясь на полученных результатах и данных о вкладе КПГ в формирование осложнений

сахарного диабета, диссертант показал возможность коррекции вирус-ассоциированного ОПЛ при данной преморбидной патологии с помощью аминоксидина бикарбоната. Продемонстрирована эффективность применения блокатора образования КПП в отношении поражения легких в условиях сахарного диабета, являющегося фактором риска при гриппозной инфекции. Представленные результаты являются значимым вкладом в поиск и разработку новых средств терапии вирус-ассоциированного ОПЛ.

Полученные результаты представлены на 7 российских и международных конференциях и отражены в 11 научных работах, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

При анализе представленного автореферата возникает ряд вопросов и замечаний. Так, ссылки на литературные источники, приведённые в тексте автореферата, невозможно проверить, поскольку отсутствует список литературы.

Что обозначают цифры в табл.2? В чём и как измеряли относительную площадь кровоизлияний в паренхиме лёгких (Табл.3)?

Рисунки, представляющие морфологическую картину легких, следует подписывать полнее. Так, из подписей к рис. 5Б неясно, были животные заражены вирусом или получали только МГ. Сами рисунки могут быть истолкованы двояко. Так, на рис. 5А автор под маркировкой «а» постулирует ателектаз, а под «б» - альвеолярный отёк, в то время как в обоих случаях на рисунке представлена воспалительная инфильтрация альвеол.

Разброс показателей уровня цитокинов в крови животных достигает до 26%. Чем автор объясняет такой широкий диапазон значений в пределах одной группы опыта?

Как оценивали содержание КПП (Рис.3, 6, 9)? Что обозначает величина «Fl/г» по оси абсцисс?

В табл.4 следует привести описание групп опыта, как это сделано в табл.5., результаты этих двух таблиц выглядят дублирующими друг друга.

На стр. 11 автор указывает, что смертность контрольных животных при инфицировании дозой вирусов 1 ЛД50 составила 50%. Далее (стр. 14), смертность животных контрольной группы составляла 35%, а в опытах по оценке влияния аминоксидина бикарбоната - 40% (стр. 17). Это были разные группы опытов? Как контролировали заражающую дозу вируса?

Практическая рекомендация №1 (о возможности использования модели вирус-индуцированного поражения легких как модели для изучения эффективности фармакологических препаратов) кажется нам несколько несвоевременной. Эта модель используется с этой целью в течение многих

Десятилетий, с момента открытия вируса гриппа как этиологического агента гриппозной инфекции.

В работе отмечены ряд стилистических, орфографических и пунктуационных ошибок: неправомерное наличие или отсутствие запятых ("в том числе, противовоспалительную" (стр.3), "По данным ВОЗ в период пандемии" (стр.3), «По современным представлениям в патогенезе СРВ...»(стр.3)), несогласование падежей («включает 52 рисунка и 21 таблиц» (стр.8), «списка литературы, включающего 334 источников» (стр.8)), неправильное написание терминов («степени флуорисценции» (стр.10)). Формулировку «лейкоцитарной формулы в крови» (стр.9) следует заменить на «лейкоцитарной формулы крови».

Перечисленные замечания не носят принципиального характера, а касаются технических и оформительских аспектов автореферата. В целом, диссертационная работа А.Г. Александрова является комплексным законченным исследованием. Полученные результаты обладают всеми необходимыми элементами научной новизны, теоретической и практической значимости. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов представленная работа соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (ред. от 28.09.2017) требований, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. - вирусология и 3.3.6. - фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории экспериментальной вирусологии  
ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. Пастера»

д.б.н.

В.В. Зарубаев

То  
за



В.В. Зарубаева  
ученый секретарь  
Т.Ф. Турецкова

Зарубаев В.В  
email: zarubaev@gmail.com  
тел:+7 911 928 04 95