

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Оковитого Сергея Владимировича о научно-практической значимости диссертации Александрова Андрея Георгиевича «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы

Острое повреждение лёгких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром являются одними из грозных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. В настоящее время разрабатываются подходы к предотвращению развития ОПЛ как с помощью новых противовирусных препаратов, так и направленные на снижение тяжести данного патологического состояния путём применения симптоматической и патогенетической терапии. При этом, если при применении новых эффективных противовирусных препаратов отмечают положительные сдвиги, то в области поиска новых средств патогенетической терапии, позволяющих эффективно справляться с вирус-ассоциированным ОПЛ, данного прорыва не наблюдается. В последнем случае применяются два различных подхода. Первый основан на разработке методик коррекции ОПЛ с использованием известных лекарственных средств; второй - ориентирован на поиск новых соединений, влияющих на различные патогенетические механизмы повреждения легких вирусной этиологии.

Исследователи, ориентирующиеся на поиск новых средств фармакологической коррекции, немалое внимание уделяют поиску и оценке значимости биомолекул, участвующих в формировании ОПЛ. Так, известен значительный вклад системной воспалительной реакции в развитии данного

осложнения гриппозной инфекции. Согласно современным представлениям в развитии процесса воспаления ключевую роль играют паттерн-распознающие рецепторы. К данным рецепторам, помимо Toll-подобных, относят и рецепторы конечных продуктов гликирования. Одними из ключевых лигандов последних являются молекулы, образующиеся в результате неферментативного гликолиза и окисления белков, и именуемыми конечными продуктами гликирования (КПГ).

Диссертация Александра Андрея Георгиевича, представляющая собой экспериментальное исследование, посвящена изучению роли КПГ в развитии ОПЛ, вызванного вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, и целесообразности применения блокаторов данных реактивных продуктов с целью коррекции течения патологии.

Поставленная автором цель – на основе изучения роли КПГ в патогенезе вирус-индуцированного ОПЛ обосновать возможность использования средств, ограничивающих их накопление, в экспериментальной терапии данного осложнения гриппозной инфекции, является весьма актуальной и направленной на решение важной задачи – разработки фармакологических средств, избирательно влияющих на определенные сигнальные пути воспаления.

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов, рекомендаций

Автором оценена роль КПГ в лёгких в течении острого повреждения легких, вызванного штаммами вируса гриппа, адаптированных для мышей A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68 (H3N2).

Впервые установлена значимая корреляционная зависимость между уровнем КПГ и рядом специфических биомаркеров ОПЛ: степень насыщения гемоглобина крови кислородом и повреждения легочной паренхимы, уровень провоспалительных цитокинов в легких, тем самым показав значимость первых в патогенезе данной патологии.

Автором выявлена зависимость между уровнем накопления КПП и степенью тяжести течения патологии при вирусной инфекции, что является несомненным успехом, так как положенные в основу идеи данные, касались, в основном, либо бактериальных инфекций, либо коморбидной патологии, способной самостоятельно оказывать влияние на этот процесс.

Впервые установлено отягощающее воздействие предшественника КПП метилглиоксаля на течение вирус-ассоциированного ОПЛ.

Показано, что экспериментальная терапия блокатором накопления КПП аминоксидином бикарбонатом оказывает протективное действие в отношении ряда показателей, характеризующих тяжесть ОПЛ, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, в том числе, и при сопутствующем сахарном диабете.

Теоретическая и практическая значимость

Раскрыта значимость роли КПП в развитии вирус-ассоциированного ОПЛ, вызванного штаммами вируса гриппа, адаптированными для мышей A/California/07/2009 (H1N1)pdm09; A/Aichi/2/68 (H3N2). Выявленная зависимость между уровнем накопления КПП и степенью тяжести течения патологии позволила обосновать подходы к ее фармакологической коррекции. Научно обоснована эффективность применения блокатора накопления КПП аминоксидина бикарбоната при вирус-ассоциированном ОПЛ, в том числе, и при наличии сахарного диабета.

В работе продемонстрирована перспективность дальнейших исследований веществ, способных корригировать вирус-ассоциированное ОПЛ за счет предотвращения чрезмерного накопления КПП, с целью изучения их эффективности в составе комплексной экспериментальной терапии ОПЛ/ОРДС вирусного генеза.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования А.Г. Александрова достаточно полно представлены в научной печати. По материалам

диссертационного исследования автором опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Основное содержание работы и ее оценка, завершенность работы

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 52 рисунками. Труд написан в традиционном стиле и состоит из списка сокращений, введения, трёх глав, заключения, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 334 источников (99 – на русском языке, 235 – на иностранных языках).

Работа оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ. Введение включает актуальность, степень разработанности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, конкретно сформулированную цель, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию работы, соответствие диссертации области исследования, личный вклад автора, количество публикаций.

В соответствии с поставленной целью автором были сформулированы адекватные задачи диссертационного исследования.

Обзор литературы (первая глава) написан на литературном научном языке, основан на изучении большого количества материала и включает в себя прогресс представления о патогенезе ОПЛ и участии КПП в развитии данной патологии. Немалое внимание уделено особенностям течения ОПЛ вирусной этиологии и предпринимаемым методам фармакологической коррекции данного патологического состояния.

1. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов, использованных в диссертационном исследовании. В главе изложена характеристика экспериментального материала, включающая описание объектов исследования, методов оценки характеристики вирус-содержащего материала *in vitro* и *in vivo*, оценки ключевых и дополнительных параметров

течения вирус-ассоциированного ОПЛ и моделирования преморбидной патологии, соответствующих цели и задачам работы и свидетельствующих о высоком методологическом уровне. Следует заметить, что в материалах и методах указано, что динамика выживаемости представлена в виде кривых Мантела-Кокса, в то время как на рисунках – Каплана-Мейера.

Третья глава диссертации (результаты собственных исследований) посвящена изучению влияния КПП на течение вирус-ассоциированного ОПЛ. Сравнительная оценка течения ОПЛ, вызванного разными подтипами вируса гриппа, адаптированными для мышей A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68 (H3N2), не выявила значимых различий по изучаемым параметрам течения патологии. Одновременно с этим, корреляционный анализ выявил наличие прямой зависимости между показателями уровня КПП и рядом ключевых показателей течения ОПЛ (уровнем сатурации гемоглобина крови кислородом, степенью повреждения лёгочной паренхимы, уровнями таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-6 и IL-1 β) (раздел 3.1). Проведена оценка влияния модуляторов рецепторов КПП на течение вирус-ассоциированного ОПЛ, вызванного вирусом гриппа A/California/07/2009 (H1N1)pdm09, путём применения предшественника образования КПП (метилглиоксаля) и блокатора образования данных продуктов (аминогуанидина бикарбоната). Применение метилглиоксаля выявило усугубление течения вирус-ассоциированного ОПЛ по показателям летальности, сатурации, повреждения легких и ряд других ключевых параметров (раздел 3.2.1). В свою очередь применение блокатора образования КПП способствовало коррекции степени тяжести данной патологии (раздел 3.2.2). Представленные данные явились обоснованием для изучения терапевтической эффективности аминогуанидина бикарбоната в отношении вирус-ассоциированного ОПЛ в условиях преморбидной патологии - сахарном диабете. Проведённое исследование указало на отягощающую роль сахарного диабета в течении вирус-ассоциированного ОПЛ по показателям летальности, величины сатурации, степени

повреждения лёгочной паренхимы, концентрации провоспалительных цитокинов и КПП в лёгких. В свою очередь, применение блокатора образования КПП в данных условиях эксперимента позволило значительно снизить негативное влияние преморбидной патологии на течение вирус-ассоциированного ОПЛ.

В заключительной части диссертации автором дана обобщенная оценка цели исследования и изложены основные положения работы.

Выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту. Однако, может быть, некоторые из них стоило бы дать чуть в более развернутом виде (например, выводы 2, 3, 5, 6).

Обращает на себя внимание отсутствие в работе, выделенных в отдельный раздел, практических рекомендаций.

Учитывая, что работа посвящена изучению связи между накоплением КПП и степенью тяжести течения патологии при вирусной инфекции, а также фармакологической коррекции ОПЛ блокатором накопления КПП, она соответствует паспортам специальностей 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Работа написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствие с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

Основные замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных и упомянутых по ходу анализа содержания работы, которые не носят принципиального характера и не умаляют общего положительного мнения о диссертации.

В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Несмотря на достаточно высокую активность аминогуанидина, его клинические исследования были досрочно прекращены из-за выявленной способности вызывать индуцированные аутоиммунные состояния [Viberti G. et al. Lancet. 1997; Singh R. et al. Diabetologia. 2001]. Является ли проведенное исследование рекомендацией к дальнейшему изучению именно этого фармакологического агента, или же это просто демонстрация возможного подхода к фармакотерапии ОПЛ?

2. В реализованной схеме эксперимента с аминогуанидином была использована лечебно-профилактическая схема введения фармакологического агента. Будет ли изучаемое соединение так же эффективно при использовании в лечебной схеме, когда его введение начинается после развития поражения легких?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

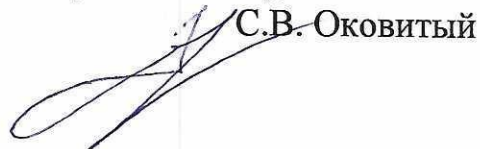
Таким образом, диссертация Александра Андрея Георгиевича «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, связанной с поиском новых средств фармакологической коррекции вирус-ассоциированного ОПЛ.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости работа полностью отвечает требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (редакция от 21.04.2016 г. № 335 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Андрей Георгиевич Александров заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 1.5.10. – вирусология, 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России),
доктор медицинских наук, профессор

22.04.2022 г.

С.В. Оковитый



Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14А, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава
России, тел. +7-812-499-39-00, доб.4090, e-mail: sergey.okovity@pharminotech.com



Оковитого С.В.
7.04.2022
Павлов С.Т.
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России