

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 21.1.017.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА ИМЕНИ
А.А.СМОРОДИНЦЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 01 июня 2022 года № 4

О присуждении Александрову Андрею Георгиевичу учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(H1N1)pdm09» по специальностям 1.5.10 – вирусология и 3.3.6– фармакология, клиническая фармакология принята к защите 03.03.2022, протокол № 2, диссертационным советом Д 21.1.017.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.15/17).

Соискатель Александров Андрей Георгиевич, 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончил Первый Московский Государственный Университет им. И.М. Сеченова, освоив программу специалитета по специальности «Фармация» с присвоением квалификации «Провизор».

Диссертация выполнена в отделе доклинических исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Жилинская Ирина Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Малышев Владимир Васильевич – заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук (1.5.10), доцент

Оковитый Сергей Владимирович – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургской Государственной химико-фармацевтической академии Минздрава России, доктор медицинских наук (3.3.6), профессор

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» в своём положительном отзыве, подписанном д.б.н. Ириной Николаевной Исаковой-Сивак и д.м.н. проф. Петром Дмитриевичем Шабановым указала, что диссертационная работа Александрова Андрея Георгиевича является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной вирусологии и фармакологии, состоящей в выяснении роли конечных продуктов гликирования в генезе острых вирусных повреждений лёгких и оценке этих процессов в качестве фармакологической мишени для терапевтического воздействия, что имеет большое значение для вирусологии, фармакологии и медицины в целом. В обзоре литературы представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие современные представления о патогенезе острых поражений лёгких при гриппозной инфекции, фармакологические подходы к воздействию на основные звенья патогенеза. В материалах и методах изложены ход эксперимента, представлен дизайн

исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных. Результаты исследований представлены четко и логично. Работа в достаточной степени иллюстрирована рисунками и таблицами. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертационного исследования опубликованы в журналах и представлены на международных научных конференциях. Опубликованные данные полностью соответствуют представленным в диссертационной работе результатам. Очевиден личный вклад автора, как в экспериментальной части исследования, так и на аналитическом этапе.

Диссертация Александрова Андрея Георгиевича по актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 – вирусология и 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 4 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Основные научные результаты диссертационного исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

В работе «Сравнительная оценка течения острого повреждения лёгких у мышей, вызванного вирусами гриппа А подтипов H1N1 и H3N2» (1) изложены материалы первого раздела собственных исследований, описана

сходство течения острого повреждения лёгких, вызванного подтипами вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 и А(Н3N2). В публикациях «Влияние метилглиоксаля на течение острого повреждения легких у мышей при экспериментальном инфицировании вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09» (2) и «Влияние аминогуанидина на течение острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09» (3) изложены материалы второго раздела результатов, описано влияние предшественника и блокатора накопления КПП. Результаты изучения особенностей течения острого повреждения лёгких гриппозной этиологии при наличии преморбидного фона представлены в работе «Влияние конечных продуктов гликирования на отягощение вирус-ассоциированного ОПЛ/ОРДС в условиях экспериментального сахарного диабета и иммуносупрессии».

Наиболее значимые работы:

1–Александров А.Г., Саватеева-Любимова Т.Н., Жилинская И.Н. Сравнительная оценка течения острого повреждения лёгких у мышей, вызванного вирусами гриппа А подтипов Н1N1 и Н3N2. **Проблемы медицинской микологии.** 2021; 23 (2): 48.

2 –Александров А.Г., Саватеева-Любимова Т.Н., Мужикян А.А. Влияние метилглиоксаля на течение острого повреждения легких у мышей при экспериментальном инфицировании вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09. **Медицинский академический журнал.** 2019; 19 (1): 65-72.

3 –Александров А.Г., Саватеева-Любимова Т.Н., Стосман К.И. и др. Влияние аминогуанидина на течение острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа А/Н1N1/pdm09. **Медицинский академический журнал.** 2020; 20 (2): 33–44.

4 –Александров А.Г., Саватеева-Любимова Т.Н. Влияние конечных продуктов гликирования на отягощение вирус-ассоциированного ОПЛ/ОРДС в условиях экспериментального сахарного диабета и иммуносупрессии. **Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и Технические Науки.** 2020; 6: 7-11.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Кандидата биологических наук, доцента кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бахтиной Светланы Михайловны. Отзыв положительный, замечаний нет.

2. Доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кашуро Вадима Анатольевича. Отзыв положительный, замечаний нет.

3. Доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства России Лесиовской Елены Евгеньевны. Отзыв положительный, имеются вопросы: «1 – насколько безопасно применение аминогуанидина бикарбоната? 2 – Есть ли данные о его влиянии на течение экспериментального сахарного диабета без инфицирования? 3 – Каковы перспективы внедрения аминогуанидина бикарбоната в клиническую практику?»

4. Доктора медицинских наук, главного научного сотрудника Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Государственного научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) Министерства обороны Российской Федерации Степанова Александра Валентиновича. Отзыв положительный, имеются вопросы: «1 – В какой степени, по мнению автора, выявленные изменения в процессе острого поражения лёгких вирусной природы можно рассматривать, как общебиологический механизм патогенеза вирус-ассоциированных респираторных инфекций? 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?»

5. Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Зарубаева Владимира Викторовича. Отзыв положительный, имеются вопросы и замечания «1—Что обозначают цифры в табл. 2? в чём и как измеряли относительную площадь кровоизлияния в лёгких? 2 - Рисунки, представляющие морфологическую картину лёгких, стоит представить полнее. Так, из подписей к рис. 5б неясно, были животные заражены вирусом или получали метилглиоксаль, 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. 3 —Разброс показателей уровня цитокинов в крови животных доходит до 26%. Чем автор объясняет такой широкий диапазон значений в пределах одной группы опыта? 4 — Как оценивали содержание КПП? Что обозначает величина «Fl/г» по оси абсцисс? 5 — В табл. 4 следует привести описание групп опыта, как это сделано в таблице 5, результаты этих двух таблиц выглядят дублирующими друг друга? 6 — 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 аминогуанидина бикарбоната — 40% (стр. 17). Это были разные группы опытов? Как контролировали заражающую дозу вируса гриппа». Практическая рекомендация №1 (о возможности использования модели вирус-ассоциированного поражения лёгких, как модели для изучения эффективности фармакологических препаратов) кажется нам несколько несвоевременной. Эта модель используется с этой целью уже 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 в СРВ...» (стр.3)), несогласование падежей («включает 52 рисунка и 21 таблиц» (стр.8)), неправильное написание терминов («степени флуорисценции» (стр.10)). Формулировку «лейкоцитарной формулы в крови» (стр.9) следует заменить на «лейкоцитарной формулы крови».

6. Кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации Черниковой Н.К. Отзыв положительный, присутствует ряд замечаний: 1 - текст оформлен с отклонениями от ГОСТ Р 7.0.11-2011, который предусматривает использование структурного элемента «Заключение» без «Выводов»; 2 – в таблице и рисунках для большей наглядности группы животных целесообразнее обозначить, исходя из производимых манипуляций, а не ограничиваться нумерацией, что затрудняет восприятие; 3 - диаграммы на рис.3, 6, 9, 11 и 12 выглядят нестандартно: основной показатель обычно располагают на оси ординат, как на рис.10; 4 – не указана масса белых мышей; 5 – неправомерно выражение на стр.4, что «особенностью течения ОПЛ/ОРДС является недостаточная эффективность этио- и патогенетической терапии..»: лечение изменяет течение процесса, но не входит в его характеристики; 6 – в список сокращений не включены СРВ, ЭИД и НПВС.

В отзывах подчеркивается актуальность темы проведенного исследования, отмечается значимость полученных теоретических и практических результатов.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их компетентностью в данной области науки, достижениями, большим опытом и наличием публикаций в сфере диссертационного исследования, их согласием на оппонирование и рецензирование настоящей работы и способностью определить практическую ценность выполненной научно-исследовательской

работы и проведен в соответствии с требованиями пункта 22 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации является одним из передовых учреждений, в котором работают признанные специалисты в сфере фармакологии, молекулярной биологии и вирусологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** новая научная идея о вкладе конечных продуктов гликирования в развитие тяжёлых респираторных осложнений при гриппе, дополняющая научную концепцию патогенеза острого повреждения легких при гриппозной инфекции

- **предложена** гипотеза о роли конечных продуктов гликирования в развитии тяжелого течения гриппозной инфекции, основанные на **впервые** проведенной оценке их накопления в легких зараженных животных и **установленной** взаимосвязи между уровнем конечных продуктов гликирования и биомаркерами острого повреждения лёгких (степень насыщения гемоглобина крови кислородом и повреждения легочной паренхимы, уровень провоспалительных цитокинов)

- **доказана** зависимость степени тяжести острого повреждения лёгких при гриппе от уровня накопления конечных продуктов гликирования

- **введены** новые представления об отягощающей роли конечных продуктов гликирования в патогенезе острого повреждения легких при гриппозной инфекции

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказаны** положения о роли конечных продуктов гликирования в патогенезе острого повреждения лёгких при экспериментальной тяжёлой гриппозной инфекции, вносящие вклад в расширение представлений о

патогенезе острого повреждения легких при гриппозной инфекции, для чего **использован** комплекс базовых методов исследования

• **изложены** результаты, демонстрирующие взаимосвязь между накоплением конечных продуктов гликирования и тяжестью системной воспалительной реакции, обусловленной вирусом гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09

• **раскрыты** возможности применения ингибиторов накопления конечных продуктов гликирования в целях предотвращения развития острого повреждения лёгких и формирования нового фармакологического подхода к терапии острого повреждения лёгких при гриппе

• **изучена** связь между формированием экспериментального сахарного диабета и тяжестью развития острого повреждения лёгких при гриппозной инфекции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены и обоснованы перспективы разработки новых подходов к поиску лечебно-профилактических средств, ограничивающих накопление конечных продуктов гликирования при остром повреждении легких гриппозной этиологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, проходящем плановый и контрольно-технический осмотры, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях,

идея базируется на обобщении современных научных представлений о влиянии рецепторов конечных продуктов гликирования на развитие системной воспалительной реакции и о значимом вкладе системного воспалительного ответа в развитие острого повреждения лёгких при гриппе

использованы данные о применении средств патогенетической терапии при остром повреждении лёгких гриппозной этиологии, указывающих необходимость поиска новых средств, препятствующих развитию синдрома системной воспалительной реакции,

установлено отсутствие совпадений авторских результатов с представленными данными других исследователей в независимых литературных источниках

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, релевантные модели патологии, фармакологические зонды с противоположными эффектами и подтверждающие исследования.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном планировании и проведении основных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов. Автором осуществлены аналитический обзор литературы, интерпретация и изложение полученных данных, формулирование выводов, а также подготовка основных публикаций по теме работы к печати.

Соискатель Александров Андрей Георгиевич ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы и согласился с замечаниями.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Александрова Андрея Георгиевича «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения лёгких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09» представляет собой научно-квалификационную работу и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, и **принял решение ПРИСУДИТЬ** Александрову Андрею Георгиевичу ученую степень кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 – вирусология и 3.3.6– фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 1.5.10 – вирусология и 3 доктора наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 20 человек,

входящих в состав совета, и дополнительно введенных на разовую защиту 3 человек, проголосовали:

За присуждение ученой степени – 18

Против – нет

Недействительных бюллетеней – нет

Заместитель председателя
диссертационного совета Д 21.1.017.01,
доктор медицинских наук, профессор



Соминина А.А.

Ученый секретарь Д 21.1.017.01,
кандидат биологических наук

Амосова И.В.

01 июня 2022 г.