

## ОТЗЫВ

официального оппонента на докторскую диссертацию Попова Сергея Сергеевича «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

### Актуальность темы

Диффузные заболевания печени являются значимой медико-социальной проблемой, что связано с их широким распространением, тяжестью данных патологий, возможностью сопутствующего поражения различных органов и систем, трудностями в лечении и реабилитации. В данной диссертационной работе рассмотрены распространенные заболевания печени: алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, развивающийся на фоне сахарного диабета 2 типа, и лекарственный гепатит, возникающий вследствие приема препаратов полихимиотерапии при лечении туберкулеза легких. Каждое из перечисленных заболеваний имеет высокий процент встречаемости в клинической практике и может переходить в цирроз печени.

Известно, что одним из важнейших патогенетических звеньев развития многих патологических состояний внутренних органов является окислительный стресс, развивающийся в результате дисбаланса между активностью антиоксидантной системы организма и чрезмерной выработкой активных форм кислорода. При этом избыток в организме свободных радикалов может запускать необратимые процессы программируемой гибели клеток – апоптоз.

Целью данной диссертационной работы явилось исследование интенсивности свободнорадикальных процессов, степени активности компонентов ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, а также ферментов окислительного метаболизма, играющих основную роль в функционировании глутатионовой системы, при

патологии печени. Также исследована активность апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени. Результаты исследования свободнорадикальных и апоптотических процессов в совокупности с анализом клинической картины заболеваний позволили создать новые представления в области знаний по внутренним болезням.

В последнее время актуальным вопросом остается изучение препаратов, обладающих, с одной стороны, антиоксидантным действием, а с другой – способностью благоприятно влиять на обменные процессы в организме. В данной диссертационной работе решена задача по выяснению клинической эффективности препаратов, корректирующих уровень мелатонина в организме, при этом проанализировано их влияние не только на показатели отражающие функцию печени, но и на свободнорадикальный гомеостаз, апоптотические процессы, гуморальный статус, различные виды обмена веществ.

Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы, посвященной одной из современных проблем в области заболеваний внутренних органов, не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений**

В исследование включено достаточное количество пациентов с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом и лекарственным гепатитом, которые проходили лечение в специализированных стационарах. Кроме того степень достоверности полученных результатов подтверждается наличием контрольной группы. Обоснованность выводов, касающихся клинической эффективности мелатонин-корректирующих препаратов при лечении больных с диффузными заболеваниями печени, также подтверждается соответствием выбранных методов поставленным целям и задачам. Результаты, обсуждаемые в данной диссертационной работе, были получены с использованием современных методов исследования и обработаны математическими методами статистики, что позволяет считать

выводы, рекомендации и заключение информативными, обоснованными и достоверными. Достоверность полученных результатов подтверждается их широкой апробацией на конференциях всероссийского и международного уровня, опубликованием 23 работ в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией, а также 2 патентами на изобретение.

### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

В диссертационной работе Попова С.С. впервые было осуществлено комплексное исследование воздействия мелатонин-корректирующих препаратов (эпифамина и мелаксена), включенных в базисную терапию, на клиническую симптоматику, показатели функции печени, гуморальный статус, интенсивность свободнорадикального окисления биомолекул и процессов апоптоза, активность ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы, а также ферментов окислительного метаболизма в организме больных диффузными заболеваниями печени.

Впервые обосновано применение препаратов, корректирующих уровень мелатонина в организме на основании снижения у больных с диффузными заболеваниями печени уровня 6-сульфатоксимелатонина – показателя, отражающего содержание эндогенного мелатонина. Установлено, что повышение уровня мелатонина в организме пациентов при приеме эпифамина и мелаксена сопряжено с существенным снижением интенсивности свободнорадикального окисления и улучшением функционального состояния антиоксидантной системы организма. Выявлено, что при применении мелатонин-корректирующих препаратов происходит нормализация иммунного статуса больных, обеспечиваемая их иммуномодулирующей способностью.

В диссертационной работе установлено, что при исследуемых патологических состояниях происходит активизация апоптотических процессов. Впервые показано, что включение в базисную терапию диффузных заболеваний печени эпифамина или мелаксена способствует

значительному торможению процессов апоптоза. Впервые при диффузных заболеваниях печени исследована активность аконитатгидратазы, которая может быть использована для оценки степени интенсивности свободнорадикальных процессов, так как ее молекула разрушается под действием активных форм кислорода. Впервые при данных заболеваниях печени определены активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, оказывающие существенное воздействие на работу глутатионовой антиоксидантной системы.

Проведен тщательный корреляционный анализ исследуемых параметров, подтверждающий взаимосвязь классических лабораторных тестов, отражающих нарушение функции печени и обмена веществ, с показателями интенсивности свободнорадикального окисления, антиоксидантной системы и апоптотических процессов, что доказывает их роль в патогенезе исследуемых заболеваний, а также в оценке результатов лечения диффузных заболеваний печени.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Данные, полученные Поповым С.С., позволяют рекомендовать включение препаратов, корригирующих уровень мелатонина, в лечение больных с диффузными заболеваниями печени. Результаты работы могут быть полезны для диагностики, оценки степени тяжести патологического процесса и клинической эффективности проводимой терапии.

Практическая значимость рекомендаций диссертационной работы подтверждается актами внедрения полученных результатов в лечебный процесс клинических учреждений города Воронежа. Кроме того результаты диссертационной работы нашли свое отражение в учебных пособиях с грифом УМО, рекомендованных для университетского образования.

Данная работа отличается актуальностью для практической медицины, имеет научную новизну и важную практическую значимость для диагностики, ведения и лечения пациентов с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом и лекарственным гепатитом.

## Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация имеет стандартную структуру, изложена на 451 странице и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Литературный обзор включает 672 источника: из них: 273 – отечественные, 399 – зарубежные. Иллюстративный материал представлен 56 рисунками и 43 таблицами.

В разделе «Введение» четко обосновываются и формулируются цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Корректно представлена научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы достаточно подробный, хорошо характеризует современное состояние проблемы, акцентирует внимание на нерешенных вопросах и противоречиях, обосновывает выбор цели и задач исследования. Литературный обзор написан грамотно и прост для восприятия.

Описание материалов и методов исследования предельно ясное и исчерпывающее. Используются надлежащие современные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования. Представленные современные методы статистической обработки учитывают особенности выборки пациентов и полученных в ходе работы параметров. Статистически достоверные результаты позволили сформулировать выводы и практические рекомендации, соответствующие задачам исследования.

Три главы с результатами собственных исследований хорошо иллюстрированы диаграммами, таблицами, рисунками, на которых отражена статистическая обработка данных. Результаты изложены очень подробно. Весьма привлекательным являются единый план, логичная последовательность исследований и скрупулезность анализа полученных данных.

В заключении проведен тщательный анализ основных результатов диссертационного исследования. На основании проведенных исследований предложены гипотетические схемы участия мелатонин-корректирующих

препаратов в регуляции свободнорадикального гомеостаза при диффузных заболеваниях печени, стадии его изменений. Согласно данным схемам, развитие патологии сопряжено с активацией каскадных процессов свободнорадикального окисления и апоптоза, что приводит к негативным сдвигам в метаболизме в целом и гибели клеток. Коррекция уровня мелатонина в организме при приеме эпифамина или мелаксена сопровождается уменьшением степени окислительного стресса, интенсивности апоптотических процессов и улучшением основных клинических признаков заболеваний печени.

Выводы и практические рекомендации следуют из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы данными собственных исследований.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Попова Сергея Сергеевича нет. Однако хотелось бы обсудить следующие аспекты:

1. Какие из исследуемых показателей могли бы использоваться для дифференциальной диагностики при диффузных заболеваниях печени?
2. Взаимосвязаны ли нарушения иммунного статуса с развитием апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени?
3. Каковы перспективы более длительного применения мелатонин-корректирующих препаратов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Попова Сергея Сергеевича «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени», является законченным самостоятельным исследованием, в котором предложено решение задачи, весьма актуальной для современной клинической медицины. В диссертационной работе решена научная проблема, имеющая важное медико-социальное значение, способствующая формированию новых

представлений о механизмах патогенеза и подходах в лечении диффузных заболеваний печени. Диссертация является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных диссертантом исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно классифицировать как новое крупное научное достижение в области болезней внутренних органов.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню выполненная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации номер 842 от 24.09.2013 г., а ее автор Попов С.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
госпитальной терапии № 2  
лечебного факультета  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России

Ильченко Людмила Юрьевна

Подпись д.м.н., профессора Ильченко Л.Ю.  
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
доктор биологических наук, профессор

Максина Александра Генриховна

117 997, Москва,  
ул. Островитянова, д. 1  
Тел. 8 (495) 321 13 03  
RGMUGT2@mail.ru



01.06.2016г.