

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией молекулярных основ болезней зависимости ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии Панченко Леонида Федоровича на докторскую диссертацию Попова Сергея Сергеевича «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Актуальность темы представленной диссертационной работы не вызывает сомнений, так как распространенность и увеличение уровня заболеваемости диффузными заболеваниями печени среди лиц трудоспособного возраста заставляют искать пути коррекции нарушений, сопровождающих данные патологии. Диффузные заболевания печени составляют большую группу патологий в сфере внутренних болезней. Заболеваниями печени страдает около 30% людей, но это та часть, которая обращается за медицинской помощью.

Следует подчеркнуть, что с развитием современных представлений об окислительном стрессе, возникающем в результате дисбаланса между чрезмерным усилением свободнорадикального окисления биосубстратов и недостаточной функциональной активностью антиоксидантной системы организма, как об универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей, связано формирование новых подходов в диагностике и лечении ряда заболеваний. Постоянный уровень свободнорадикальных процессов в организме поддерживается с помощью системы антиоксидантной защиты, включающей ферментативное и неферментативное звенья и осуществляющей главным образом контроль за содержанием

активных форм кислорода и связыванием ионов Fe^{2+} . В этой связи, в настоящее время в медицинской практике все чаще применяют препараты, обладающие антиоксидантными свойствами. В диссертационной работе Попова Сергея Сергеевича убедительно доказана роль окислительного стресса в развитии хронического алкогольного гепатита, лекарственного гепатита, возникающего на фоне приема противотуберкулезных препаратов, и неалкогольного стеатогепатита, развивающегося при сахарном диабете 2 типа. Окислительный стресс может вести к повреждению биомолекул, нарушению жизнедеятельности клеток и их апоптотической гибели. Следовательно, разработка антиоксидантной терапии, способствующей повышению эффективности лечения за счет снижения чрезмерного генерирования активных форм кислорода и интенсивности процессов апоптоза при диффузных заболеваниях печени, является весьма актуальной задачей.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ, ДОСТОВЕРНОСТИ И НОВИЗНА ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Достоверность научных результатов, правильность конкретных выводов и рекомендаций подтверждена результатами анализа, апробации и внедрением в учреждениях практического здравоохранения, о чем свидетельствуют прилагаемые акты внедрения. Получены 2 патента, основные результаты работы представлены на научно-практических конференциях, семинарах, сборниках научных трудов, в том числе международного уровня. Кроме того, результаты работы опубликованы более чем в двадцати статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. Многие из изданий, в которых опубликованы труды автора, входят в базы данных Scopus и Web of Science.

Новизна данной работы состоит в том, что впервые проведено комплексное исследование воздействия эпифамина и мелаксена как на клиническую симптоматику, маркерные показатели нарушения функции

печени, так и на уровень свободнорадикальных и апоптотических процессов, иммунный и антиоксидантный статус организма, а также ферменты окислительного метаболизма, способные участвовать в регуляции интенсивности образования активных форм кислорода, у больных с диффузными заболеваниями печени. Данные исследований с применением мелатонин-корректирующих препаратов свидетельствуют о целесообразности применения антиоксидантной терапии при данных патологических состояниях. Результаты изучения состояния свободнорадикального гомеостаза при диффузных заболеваниях печени различной этиологии и действии мелатонинэргических препаратов, сопровождающиеся корреляционным анализом большого количества показателей, вносят крупный вклад в понимание ключевых механизмов патогенеза данных болезней и способствуют оптимизации путей коррекции сопряженных с ними нарушений в медицинской практике.

Одним из важнейших направлений диссертационной работы является разработка объективных критериев оценки патологических состояний на основе параметров интенсивности процессов свободнорадикального окисления и апоптоза, а также активности ряда ферментов. Так, можно отметить, что впервые показано, что в качестве лабораторных диагностических показателей наряду с другими критериями заболеваний печени могли бы использоваться активности аконитатгидратазы, НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Это может иметь существенное значение для создания тест-систем, основанных на определенных ферментных конstellациях и наиболее объективно отражающих биохимические сдвиги при диффузных заболеваниях печени. Выявлены некоторые особенности изменений исследуемых показателей, которые могли бы способствовать дифференциальной диагностике гепатитов.

Все положения и выводы диссертационной работы обоснованы. Работа имеет системный, комплексный характер, отдельные блоки исследований тесно взаимосвязаны между собой, дополняя друг друга и подтверждая обоснованность заключений, сделанных соискателем.

ЦЕННОСТЬ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Данные, полученные автором диссертации, расширяют существующие и формируют ряд новых представлений о механизмах патогенеза диффузных заболеваний печени и способах эффективной коррекции сопровождающих их нарушений. Работа имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Это определяется тем, что, с одной стороны, проведенные исследования позволили выявить метаболические сдвиги на клеточном и субклеточном уровнях, и, вместе с тем, обеспечили основу для внедрения новых эффективных подходов лечения в клиническую практику. Таким образом, представленная работа содержит новые, интересные и строго доказанные результаты, имеющие важное значение для науки и практики. Полученные результаты являются решением крупной проблемы, имеющей медико-социальное значение, и представляют новое перспективное направление исследований, а именно разработку антиоксидантной терапии при заболеваниях внутренних органов для обеспечения существенного повышения клинической эффективности лечения.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 461 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3-х глав с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 23 таблиц, 37 рисунков. Библиографический указатель содержит 672 источника: из них 273 – отечественные, 399 – зарубежные.

В диссертационной работе представлен обстоятельный литературный обзор, в котором обобщаются данные относительно патогенеза и клинической картины диффузных заболеваний печени, участия активных форм кислорода в протекании физиолого-биохимических процессов в живых организмах в норме и при патологии, дана характеристика ферментов и низкомолекулярных компонентов антиоксидантной системы, рассмотрены особенности генерации активных форм кислорода и роль апоптоза при развитии патологии, приведены сведения о спектре биологической активности мелатонина и возможности его применения при различных заболеваниях. Обзор литературы включает данные большого числа как отечественных, так и зарубежных источников. Анализ литературных данных, представленных автором, позволяет сделать вывод, что в настоящее время достигнуты значительные успехи в плане разработки подходов к лечению алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов, что позволяет существенно облегчить течение болезни и улучшить качество жизни пациентов. Вместе с тем, многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения диффузных поражений печени требуют дальнейших исследований с целью разработки эффективных методов лечения, основанных на современных подходах с учетом анализа механизмов патологических изменений, проявляющихся на клеточном и субклеточном уровне.

Проведенные автором исследования логичны и последовательны. Для решения поставленных задач были использованы адекватные, современные методы. Наряду с обследованием пациентов, сбором анамнеза, применялись такие подходы как спектрофотометрия, иммуноферментный анализ, биохемилюминесценция, электрофорез и др., что позволяет эффективно проводить исследования такого уровня. Все полученные экспериментальные данные подвергнуты математической обработке. Иллюстративный материал наглядно отражает результаты экспериментов. Диссертация написана

грамотным языком, аргументы четкие, убедительные. Выводы достоверные и последовательно вытекают из сущности работы.

В главах с описанием и обсуждением результатов собственного исследования приводятся результаты анализа влияния мелатонин-корректирующих препаратов на клиническую симптоматику, биохимические показатели, включая маркеры нарушения функции печени, иммунный статус, уровень мелатонина в организме, интенсивность свободнорадикального окисления и процессов апоптоза, активность антиоксидантных ферментов, ряда ферментов окислительного метаболизма, содержание низкомолекулярных антиоксидантов у пациентов с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся на фоне СД2, а также с лекарственным гепатитом, возникшем при проведении противотуберкулезной полихимиотерапии. Каждая глава завершается оценкой клинической эффективности применяемых способов лечения на основе анализа исследуемых параметров. Кроме того, приводится развернутый корреляционный анализ показателей, позволяющий выявить между ними ассоциативные связи. Материалы, представленные в этих главах, достаточно объемны.

В заключении автором приведены схемы, отражающие воздействие эпифамина и мелаксена на различные звенья свободнорадикального гомеостаза и апоптотических процессов при лечении больных с диффузными заболеваниями печени.

Анализ полученных в данной работе результатов позволяет сделать заключение, что они могут быть интересны с точки зрения обобщения и систематизации представлений о сопряжении функционирования отдельных компонентов антиоксидантной системы и ферментов окислительного метаболизма, функционирование которых может также иметь значение для регуляции уровня свободных радикалов при патологиях, сопровождающихся

окислительным стрессом. Эти данные представляют интерес и для понимания эффектов препаратов с антиоксидантными свойствами.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации научные работы соответствуют содержанию диссертации.

В то же время имеются некоторые замечания:

1. Хотелось бы, чтобы автор дал более подробное пояснение относительно антиапоптотической активности применяемых препаратов.
2. В диссертационной работе представлены данные по влиянию комбинированного лечения с применением мелатонин-корректирующих препаратов на активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы, на содержание восстановленного глутатиона при исследуемых патологиях, и в то же время остался не исследованным уровень окисленного глутатиона.

Однако данные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы. Представленная работа интересна как с практической, так и теоретической точки зрения. Полученные результаты способствуют выяснению молекулярных механизмов развития патологических процессов и разработке эффективных способов их коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Попова Сергея Сергеевича на тему «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени», посвященная актуальной проблеме в области внутренних болезней, представляет собой завершённое научное исследование, вносящее крупный вклад в решение проблемы изучения основ патогенеза диффузных заболеваний печени различной этиологии и разработки антиоксидантной терапии при патологии внутренних органов.

