

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

к.и.н.



Е.А. Вольская

30.05.2016г.

ведущей организации государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Попова Сергея Сергеевича на тему «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 темы. В настоящее время значительные успехи достигнуты в плане разработки подходов к лечению диффузных заболеваний печени, применению эффективных методов этиотропной терапии, что позволяет существенно облегчить течение болезни и улучшить качество жизни пациентов (Ивашкин В.Т., 2012; Маев И.В., 2013). Вместе с тем, многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения диффузных поражений печени требуют дальнейших исследований, в особенности их молекулярных основ, а также действия соединений способных оказывать

выраженный гепатопротекторный эффект. Заболеваниями печени страдает 15-30% людей, но это та часть, которая обращается за медицинской помощью. Этиология токсического гепатита может быть связана с хроническим и чрезмерным употреблением алкоголя, приемом лекарственных препаратов, нарушениями липидного и углеводного обмена и другими факторами. В настоящее время значимой медико-социальной проблемой является алкогольный гепатит, развивающийся в 12-20 % случаев хронического алкоголизма (Ильченко Л.Ю., 2007). Диагноз алкогольный гепатит правомерен у больных алкогольной болезнью печени с наличием цитолитического синдрома и иммунного воспаления без признаков цирроза (Ивашкин В.Т., 2003). Неалкогольный стеатогепатит характеризуется воспалительными изменениями, индуцируемыми повышенным поступлением свободных жирных кислот в печень, вызывающим дисфункцию гепатоцитов с развитием жировой дистрофии. Повышенное образование свободных жирных кислот происходит при сахарном диабете 2 типа, которым согласно данным Международной диабетической федерации в мире страдает свыше 170 млн. человек. Ожирение, часто сопутствующее с сахарным диабетом второго типа, в 20—47% случаев связано с развитием неалкогольного стеатогепатита. Гипергликемия и гиперлипидемия относятся к основным факторам развития неалкогольного стеатогепатита. Одной из важнейших проблем здравоохранения является также лекарственный гепатит. С применением фармпрепаратов связано возникновение до 25% случаев токсического гепатита (Буеверов А.О., 2001).

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

кислорода и связыванием ионов Fe^{2+} . Однако при усилении свободнорадикального окисления и/или ослаблении антиоксидантной системы может развиваться окислительный стресс, ведущий к повреждению клеточных структур, нарушению метаболизма и жизнедеятельности клеток и их апоптотической гибели. Коррекция дисбаланса прооксидантно-антиоксидантного равновесия при патологии может быть достигнута с помощью антиоксидантной терапии. В настоящее время представляют особый интерес средства антиоксидантной защиты, основой которых служат естественные метаболиты клеток. В этой связи актуальным является исследование действия препаратов, способных осуществлять коррекцию в организме уровня мелатонина – нейрого르몬а, продуцируемого эпифизом, а также экстрапинеальными тканями. Помимо классических эффектов своего действия (участие в синхронизации биоритмов, регуляции репродуктивной и иммунной систем), данный гормон способен обеспечивать нейтрализацию ряда активных форм кислорода (Tamura et al. 2012; Hong-Mei Zhan et al., 2014).

В связи с вышесказанным представляет интерес исследование эффектов действия эпифамина, являющегося пептидным биорегулятором, тропным к гипоталамо-эпифизарной области и относящимся к классу цитомединов, способным обеспечивать коррекцию содержания мелатонина в организме за счет стимуляции синтеза и секреции данного гормона (Хавинсон В.Х., 2000), и мелаксена – лекарственного препарата, содержащего в своем составе мелатонин, при ДЗП.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России). Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого совета ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 8 от 25 апреля 2013 года). Тема диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна данной научной работы не вызывает сомнения. Впервые осуществлено комплексное исследование воздействия базисной терапии и комбинированного лечения с использованием мелатонин-корректирующих препаратов (эпифамина и мелаксена), на клиническую симптоматику, показатели нарушения функции печени, иммунный статус, интенсивность свободнорадикального окисления, активность антиоксидантной системы организма, включающей в себя ферментативное и неферментативное звенья, активность ферментов окислительного метаболизма и процессы апоптоза в организме больных диффузными заболеваниями печени. В данной работе впервые убедительно показано торможение развития окислительного стресса и апоптотических процессов посредством назначения комбинированной терапии с мелатонин-корректирующими препаратами, которые приводят к купированию основных клинических, биохимических и иммунологических признаков при данных патологических состояниях. Впервые исследовано воздействие мелатонин-корректирующих препаратов при диффузных заболеваниях печени на функционирование ферментов, генерирующих НАДФН, необходимого для работы глутатионовой антиоксидантной системы, и показана зависимость степени реверсии восстановленного глутатиона от активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-изоцитратдегидрогеназы. Впервые показано, что активность аконитатгидратазы может служить как маркер нарушения свободнорадикального гомеостаза и показатель эффективности лечения при диффузных заболеваниях печени. Впервые выявлены корреляционные взаимосвязи между выраженностью основных клинических признаков заболеваний печени, показателями, отражающими степень цитолитического синдрома гепатоцитов и нарушения функции печени, параметрами, характеризующими состояние углеводного, липидного обмена, иммунного статуса и уровнем мелатонина в организме, а также интенсивностью свободнорадикального окисления и апоптотическими процессами.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, которые легли в основу выводов и рекомендаций, обеспечена представительностью выборки изучаемых патологических состояний при диффузных заболеваниях печени, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью, качеством и современностью проведения исследовательских процедур. Полученные результаты обработаны стандартными методами статистики, что позволяет считать выводы, практические рекомендации данной диссертации информативными, обоснованными и достоверными. Представленные выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Практические рекомендации данной диссертационной работы обоснованы полученными результатами исследований, что не вызывает сомнений в их целесообразности и значимости для практического здравоохранения. Следует отметить, что практические рекомендации содержат конкретные предложения для оптимизации диагностики и лечения больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом и лекарственным гепатитом.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные данные, представленные в диссертационной работе, свидетельствуют о позитивном воздействии мелатонин-корректирующих препаратов на основные клинические признаки заболеваний, биохимические маркеры, характеризующие функцию печени, иммунный статус, свободнорадикальный гомеостаз и апоптотические процессы при лечении диффузных заболеваниях печени, и доказывают целесообразность применения эпифамина и мелаксена в антиоксидантной терапии данных патологических состояний и их применения в клинике. Результаты проведенного исследования могут найти применение в клинической лабораторной диагностике. Полученные результаты вносят большой вклад в решение проблемы по выявлению молекулярных механизмов регуляции свободнорадикальных процессов, антиоксидантной и иммунной систем, ферментов, обеспечивающих протекание важнейших метаболических путей, при диффузных заболеваниях печени и способствуют выбору оптимальных путей их коррекции и диагностики. На основании результатов разработаны и внедрены в клиническую

практику новые методы диагностики, оценки эффективности терапии диффузных заболеваниях печени и их лечения, подтвержденные актами внедрения и патентами.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования, разработана и внедрена диагностическая и лечебная программа при диффузных заболеваниях печени. В выполненных работах в соавторстве, использованы результаты собственных исследований с долей личного участия автора 90%. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, оценка параметров свободнорадикального окисления, антиоксидантной системы и апоптотических процессов, статистическая обработка результатов клинического исследования, подготовка и публикация статей по теме диссертации. Следует отметить, что под руководством автора были проведены исследования по гранту президента РФ для молодых ученых, а также получена стипендия президента РФ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертационной работы

Результаты исследования позволяют рекомендовать их для диагностики и лечения диффузных заболеваний печени. Реализация предложенных Поповым С.С. практических рекомендаций позволит повысить специфичность диагностических методов диффузных заболеваний печени, эффективность лечения и оценки качества проводимой терапии.

Разработанные схемы лабораторной оценки могут быть использованы в диагностике диффузных заболеваний печени в качестве дополнительного критерия, способствуя обеспечению объективного мониторинга показателей состояния пациентов, определяющих течение болезни и прогноз. Выявленные изменения параметров свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы при алкогольном гепатите, неалкогольном стеатогепатите и лекарственном гепатите могут служить основой для создания тест-систем, характеризующих степень

выраженности оксидативного стресса и развития апоптоза в организме, применение которых значительно расширит возможности клинической лабораторной диагностики. Доказана целесообразность при лечении диффузных заболеваний печени использовать антиоксидантную терапию с применением мелатонинэргических препаратов, что значительно повышает результативность и способствует сокращению сроков лечения, что имеет важное социально - экономическое значение.

Полученные результаты могут быть использованы в общей врачебной практике, врачами-терапевтами, гастроэнтерологами и эндокринологами при оказании медицинской помощи больным с алкогольным и лекарственным гепатитами, а также неалкогольным стеатогепатитом в условиях амбулаторно-поликлинического отделения, терапевтических и эндокринологических районных и городских отделениях больниц. Результаты данного исследования следует использовать для разработки лекционных курсов и практических занятий по внутренним болезням, общей врачебной практике, гастроэнтерологии и эндокринологии в учебных процессах в высших медицинских учебных учреждениях.

Печатные работы

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 68 работах, в том числе 23 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации результатов докторской диссертации, получено 2 патента РФ. Материалы, представленные в научных публикациях, полностью отражают основные результаты диссертационной работы, а автореферат в полной мере содержит ее основные положения.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 452 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены

в виде 23 таблиц, 37 рисунков, адекватно отображающих результаты диссертационной работы. Библиографический указатель включает 672 источника: из них 273 – отечественные, 399 – зарубежные.

Обзор литературы, представленный в работе, достаточно полно освещает вопросы, имеющие отношение к теме исследования. В нем рассмотрены следующие аспекты: общая характеристика и механизмы развития диффузных заболеваний печени, свободнорадикальное окисление биомолекул в живых организмах в норме и при патологии, функционирование антиоксидантной системы организма, роль свободнорадикальных процессов в развитии диффузных заболеваний печени, значение апоптоза в развитии патологических процессов, антиоксидантные препараты, применяемые при диффузных заболеваниях печени, функции и свойства мелатонина. Подробно освещены вопросы, связанные с нарушениями, возникающими при патологических состояниях печени различного генеза. Довольно подробно представлен обзор данных, касающихся спектра биологической активности мелатонина и возможности его применения при различных патологиях.

Хорошее впечатление оставляет методическая глава. Достаточно подробное изложение используемых в работе методик - позволяет их легко воспроизвести. Работа проведена на современном уровне с использованием различных клинических и физико-химических методов исследования, применяемые методы и подходы адекватны поставленным задачам. Проведение исследований происходило в соответствии с принципами необходимых этических норм и правил. Автором была проведена необходимая статистическая обработка данных.

Сравнительный анализ большой совокупности данных, отражающих изменения клинических признаков заболеваний, биохимических маркеров нарушений функции печени, параметров иммунного, антиоксидантного статуса, свободнорадикальных и апоптотических процессов, активностей ряда ферментов окислительного метаболизма, показал, что при назначении комбинированной терапии, включающей мелатонин-корректирующие препараты, при диффузных заболеваниях печени наблюдается их значительно более выраженная нормализация по сравнению с базисным лечением. На основании проведенных исследований

предложены гипотетические схемы, отражающие воздействие мелатонин-корректирующих препаратов на клиническую картину и свободнорадикальный гомеостаз при исследуемых патологиях.

Принципиальных замечаний по работе не имеется. Диссертация написана хорошим литературным языком, со строгим научным стилем изложения полученных результатов, иллюстрирована таблицами и рисунками.

В процессе обсуждения результатов диссертации возникли следующие вопросы:

1. Применима ли разработанная автором схема диагностики и лечения на поликлиническом этапе оказания медицинской помощи больным с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом и лекарственным гепатитом?
2. Имела ли место отмена противотуберкулезных препаратов при развитии лекарственного гепатита?
3. Применяли ли пациенты с неалкогольным гепатитом, развивающемся на фоне сахарного диабета 2 типа с ожирением, медикаментозные средства, влияющие на массу тела?

Заключение

Диссертационная работа Попова Сергея Сергеевича по теме «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой и соответствует специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Содержит решение актуальной задачи в области внутренних болезней по разработке диагностических и лечебных мероприятий, направленных на коррекцию антиоксидантного статуса и апоптотических процессов при диффузных заболеваниях печени. Полученные результаты являются решением крупной проблемы, имеющей медико-социальное значение и связанной с повышением клинической эффективности терапии при заболеваниях печени различной этиологии. Материалы диссертационной работы в

совокупности представляют новое перспективное направление исследований – разработка антиоксидантной терапии при заболеваниях внутренних органов.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, полученных результатов, а также с учетом их практической значимости диссертация С.С. Попова соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации номер 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Попов С.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 21 апреля 2016 г.)

Профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор


Казюлин А.Н.

Подпись д.м.н., профессора Казюлина А.Н.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.