

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.009.02 НА БАЗЕ
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.06.16 № 18

О присуждении Попову Сергею Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, принята к защите 22 марта 2016 г., протокол № 12, диссертационным советом Д 208.009.02 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 105нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Попов Сергей Сергеевич, 1983 года рождения, в 2006 году окончил ВГМУ им. Н.Н. Бурденко по специальности «Лечебное дело». В настоящее время работает доцентом на кафедре госпитальной терапии и эндокринологии в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной терапии и эндокринологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Пашков Александр Николаевич, государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биологии.

Официальные оппоненты:

Ивашкин Владимир Трофимович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Панченко Леонид Федорович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», заведующий лабораторией молекулярных основ болезней зависимости.

Ильченко Людмила Юрьевна доктор медицинских наук, профессор государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии №2.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Казюлином А.Н., доктором медицинских наук, профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Попова Сергея Сергеевича на тему: «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, научный консультант д.б.н., профессор А.Н. Пашков, 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.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 68 работах, в том числе 23 статьях в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации результатов докторской диссертации, получено 2 патента РФ.

Авторский вклад в опубликованных работах составляет 90% в объеме 34 п. л.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Влияние комбинированного лечения с включением мелаксена на интенсивность пероксидного окисления липидов и концентрацию цитрата в крови больных лекарственным гепатитом /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2012. – Т. 75, №7. – С.32-35.
2. Влияние препаратов, корректирующих уровень мелатонина, на степень фрагментации ДНК и некоторые параметры антиоксидантной системы при лекарственном гепатите /С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов, И.Ю. Искусных // Молекулярная медицина. – Москва, 2012. – №3. – С.44-47.
3. Особенности функционирования глутатионовой системы и NADPH-генерирующих ферментов в крови больных лекарственным гепатитом при комбинированной терапии с эпифамином /С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов, Т.И. Рахманова// Биомедицинская химия. – Москва, 2012. – Т.58, Вып. 1. – С.104-111.

4. Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность супероксиддисмутазы у больных лекарственным гепатитом при комбинированной терапии с мелаксеном или эпифамином / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2011. – №9. – С. 36-40.
5. Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита / С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов, Г.И. Шведов // Клиническая медицина. – Москва, 2013. – Т. 91, № 3. – С. 50-53.
6. Воздействие мелаксена на активность каспаз и глутатионовой антиоксидантной системы при токсическом поражении печени / С.С. Попов, К.К. Шульгин, А.Н. Пашков, А.А. Агарков // Acta Natura. – Москва, 2014. – Т. 6, №2 (21). – С.52-61.
7. Интенсивность процессов апоптоза, активность аконитатгидратазы и уровень цитрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при применении эпифамина на фоне базисного лечения / С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин, А.А. Агарков // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, Вып. 3. – С.400-406.
8. Effects of Melatonin-Aided Therapy on the Glutathione Antioxidant System Activity and Liver Protection. / S. S. Popov, K. K. Shulgin, T. N. Popova, A. N. Pashkov, A. A. Agarkov, M. A. A. P. de Carvalho, // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2015. – Vol. 29, N 10. – P. 449–457.
9. Попов С.С. Воздействие мелатонина на активность аконитатгидратазы, содержание продуктов липопероксидации и некоторых неферментативных антиоксидантов в крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом/ С.С. Попов, А.Н. Пашков, К.К. Шульгин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва. – 2015. – Т.78. №12. – с. 6-10.
10. Пат. 2559778, Российская Федерация, МПК G01N33/49, Способ прогнозирования эффективности лечения при алкогольном гепатите / С.С. Попов, И.Э. Есауленко, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов; заявители и патентообладатели: ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ. - № 2013104277/15; заявл. 01.02.2013; опубл. 10.08.2014.
11. Пат. 2519721, Российская Федерация, МПК G01N33/49, Способ определения стадии процесса токсического поражения печени на основе оценки состояния свободнорадикального гомеостаза / С.С. Попов, А.Н. Пашков, В.И. Золоедов; заявители и патентообладатели: ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ. - № 2012136301/15; заявл. 22.08.2012; опубл. 27.02.2014.

На диссертацию и автореферат поступили 6 отзывов:

из государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника НИИ трансляционной медицины, профессора кафедры организации медико-биологических исследований Булгакова Сергея Александровича

из государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней ФПО Прибылова Сергея Александровича

из государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора кафедры поликлинической терапии и эндокринологии Романенко Ирины Александровны

из федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» доктора медицинских наук, заведующей кафедрой фармакологии Бузлама Анны Витальевны

из государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская академия постдипломного медицинского образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики Долгова Владимира Владимировича

из федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией адаптационной медицины Архипенко Юрия Владимировича

В отзывах отражены актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, подчеркнута ценность результатов исследования для практического здравоохранения. Критических замечаний отзывы не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными в области внутренних болезней учеными, имеющими публикации в соответствующей сфере и давшими свое согласие. Ведущая организация известна своими работами в области внутренних болезней, а именно изучением клинического течения,

способов диагностики и лечения диффузных заболеваний печени и способна определить научную и практическую ценность представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция регуляции свободнорадикального гомеостаза под действием мелатонин-корректирующих препаратов в условиях оксидативного стресса, развивающегося при диффузных заболеваниях печени, позволившая повысить эффективность лечения больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, и лекарственным гепатитом, возникающем на фоне приема противотуберкулезной полихимиотерапии;

предложен новый вариант лечения больных с диффузными заболеваниями печени в дополнение к базисной терапии, применение которого уменьшает степень выраженности основных клинических симптомов, снижает уровень маркерных показателей нарушения функции печени, нормализует параметры липидного и углеводного обмена, иммунного и антиоксидантного статуса, интенсивность свободнорадикальных и апоптотических процессов, активность ферментов окислительного метаболизма;

доказано положительное влияние комбинированной терапии с применением мелатонин-корректирующих препаратов на уровень гормона мелатонина в организме, обеспечивающего выраженный антиоксидантный, антиапоптотический, гепатопротекторный, иммуномодулирующий эффекты, что оказывает благоприятное воздействие на состояние пациентов;

введены в клиническую практику новые подходы в лечении диффузных заболеваний печени и практические рекомендации по применению антиоксидантной терапии, основанной на использовании мелатонин-корректирующих препаратов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана эффективность применения при диффузных заболеваниях печени мелатонин-корректирующих препаратов, обеспечивающих уменьшение выраженности клинических признаков, маркерных показателей функции печени, улучшение иммунного статуса, параметров липидного и углеводного обмена, приближение большинства показателей антиоксидантной защиты организма и активности ряда ферментов окислительного метаболизма к контрольным значениям, снижение интенсивности свободнорадикального окисления и процессов апоптоза.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования для оценки состояния пациентов, спектрофотометрия для определения активности ферментов и концентрации низкомолекулярных антиоксидантов, иммуноферментный анализ, биохемилюминесценция, методы анализа процессов апоптоза на основе активности каспаз и электрофоретической оценки степени фрагментации ДНК;

изложены доказательства снижения интенсивности свободнорадикальных и апоптотических процессов, нормализации иммунного и антиоксидантного статуса, улучшения клинической картины заболевания, маркерных показателей функции печени, углеводного и липидного обмена при приеме пациентами с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, лекарственным гепатитом, возникшем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии, мелатонин-корректирующих препаратов;

раскрыты ключевые механизмы патогенеза диффузных заболеваний печени, связанные с интенсификацией процессов свободнорадикального окисления, апоптоза и развитием окислительного стресса, а также раскрыты закономерности влияния комбинированного лечения, включающего мелатонин-корректирующие препараты, на клиническую симптоматику;

изучены особенности клинического течения диффузных заболеваний печени, состояния свободнорадикального гомеостаза, функционирования антиоксидантной системы, протекания апоптотических процессов у пациентов на фоне проведения базисного лечения и комбинированной терапии с включением эпифамина и мелаксена;

проведена модернизация традиционных алгоритмов терапии у больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, лекарственным гепатитом, возникшем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии, включающая применение курсов мелатонин-корректирующих препаратов, а также модернизация набора диагностических критериев, отражающих течение, прогноз болезни и эффективность проводимого лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны новые подходы к терапии больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, лекарственным гепатитом, возникшем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии, которые внедрены в диагностическую и лечебную практику в эндокринологических отделениях БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая

больница скорой медицинской помощи №10», в терапевтических отделениях ГУЗ ВОКПД им. Н.С. Похвисневой и КУЗ ВО и учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии и общей врачебной практики, биологии, патологической физиологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России;

определены перспективы практического использования полученных результатов, которые отражают новую стратегию терапевтического применения мелатонин-корректирующих препаратов при диффузных заболеваниях печени, а также использования разработанных дополнительных диагностических критериев, способствующих повышению эффективности оценки течения патологического процесса;

представлены обоснованные практические рекомендации, позволяющие повысить эффективность диагностики и лечения больных с алкогольным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, развивающимся при сахарном диабете 2 типа, лекарственным гепатитом, возникшем на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается:

обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов исследования и обработкой стандартных методов статистики, описанием и обоснованием критериев включения и исключения пациентов и здоровых лиц в клинические группы;

теория построена на известных данных о высокой распространенности диффузных заболеваний печени и согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе проведенного клинического исследования и практике мирового опыта по изучению свободнорадикального гомеостаза при патологиях, сопряженных с окислительным стрессом; использованы современные публикации для анализа и трактовки полученных результатов, которые согласуются с предшествующими и предварительными исследованиями, положенными в основу цели и задачи работы;

использованы современные методы сбора и статистического анализа первичной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в курировании исследуемых больных, разделении их на группы, разработке дизайна исследования, в определении задач и выборе методов их решения, в сборе, статистической обработке, анализе клинической информации и лабораторных параметров, формулировании выводов, практических рекомендаций и положений диссертации, подготовке основных публикаций по выполненному

исследованию, отражающих объем и полученные результаты работы. В работах, выполненных в соавторстве, соискатель принимал личное участие на всех этапах исследования от постановки задачи до его проведения, анализа и публикации полученных данных.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов. Приведенная система доказательств вытекает из поставленных задач, работа выстроена логично, выводы соответствуют поставленным задачам.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Попова Сергея Сергеевича на тему: «Оценка и коррекция антиоксидантного статуса и апоптотических процессов у больных с диффузными заболеваниями печени» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной проблемы по разработке и внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, оценки эффективности терапии диффузных заболеваний печени и их лечения, с применением мелатонин-корректирующих препаратов (эпифамина и мелаксена).

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842.

На заседании 23 июня 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Попову С.С. ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 18, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,
профессор



Настаушева
Татьяна Леонидовна

Ученый секретарь диссертационного совета,
профессор

Кравченко
Андрей Яковлевич

23.06.16