



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022
тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iems.spb.ru; https://iems.spb.ru

25.04.2022

№ 424-1/д-260

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора ФГБНУ «ИЭМ»
по научной работе
доктор-корреспондент РАН,
доктор биологических наук



2022 г.

О.В. ШАМОВА

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

о научно-практической ценности диссертации

Александрова Андрея Георгиевича

«Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа A(H1N1)pdm09»,
представленной к публичной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям:

1.5.10. Вирусология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки. Изучение генеза острого повреждения легких в результате воздействия вируса гриппа и поиск новых лекарственных средств для коррекции этой патологии традиционно составляют одно из важнейших направлений вирусологии и фармакологии. В данном конкретном случае речь идет об интермедиатах углеводного обмена, в частности гликолиза, которые образуют аддукты с белками крови и тканей,

называемые конечными продуктами гликирования (КПГ). Данные КПГ запускают каскад внутриклеточных реакций, модулируя экспрессию провоспалительных цитокинов, трансформацию моноцитов в макрофаги и, в конечном итоге, образование активных форм кислорода, то есть активируют свободно-радикальное окисление, рассматриваемое как мощный повреждающий фактор при воспалении. Выяснению роли КПГ в генезе острого повреждения легких в результате воздействия вируса гриппа и посвящено настоящее исследование.

Диссертационная работа А.Г. Александрова по своей сути представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важнейших вирусологических, фармакологических и практических медицинских задач. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование А.Г. Александрова не только актуальным, но и практически значимым. Следует также подчеркнуть, что из-за различия в подходах к лечению вирусных болезней, подобных глубоким и тщательно выполненным исследованиям, проводимых в России, пока еще сравнительно мало, что, несомненно, повышает ценность исследования автора.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению системных, клеточных и молекулярных механизмов различных вирусных инфекций и способам их коррекции.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Целью исследования диссертанта было на основе изучения роли конечных продуктов гликирования в патогенезе вирус-индуцированного острого повреждения легких обосновать возможность использования средств, ограничивающих их накопление, в экспериментальной терапии данного осложнения гриппозной инфекции. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5),

которые включали вопросы моделирования острого повреждения легких у мышей с помощью вируса гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2), оценку течения острого повреждения легких после введения метилглиоксаля, предшественника КПП, аминогуанидина бикарбоната, блокатора накопления КПП, и изучение особенностей течения процесса при сочетании гриппозной инфекции с аллоксановым диабетом. Для их решения автор использовал большой набор современных вирусологических, фармакологических, биохимических, физиологических и морфологических методов исследования, адекватных поставленным задачам. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что образование КПП является одним из важных звеньев патогенеза острого повреждения легких при тяжелой гриппозной инфекции у мышей, что открывает возможность рассматривать эти механизмы в качестве терапевтических мишеней при воздействии на инфекционный процесс. Кроме того, лечебное и профилактическое применение аминогуанидина бикарбоната, блокатора КПП, обеспечивает защитный эффект в отношении острого повреждения легких при гриппозной инфекции и при ее сочетании с экспериментальным сахарным диабетом.

Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены 690 мышам с использованием инфекционных агентов вируса гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2), а также специальных фармакологических методов и средств в качестве

анализаторов), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертант описывает в работе оригинальные данные о моделировании острого поражения легких у мышей с помощью вируса гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2). Автором установлены корреляционные зависимости между уровнем КПП и специфическими биомаркерами острого поражения легких, каковыми рассматриваются степень насыщения гемоглобина крови кислородом, степень повреждения легочной паренхимы и уровень провоспалительных цитокинов в легких. Важно отметить, что метилглиоксаль, предшественник накопления КПП, утяжеляет течение острого повреждения легких при гриппозной инфекции, а аминогуанидина бикарбонат, блокатор накопления КПП, напротив оказывает протективное действие в отношении показателей, характеризующих тяжесть течения острого вирусного поражения легких, вызванного вирусами гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2). Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной вирусологии и фармакологии и медико-биологической науки в целом.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Теоретическое значение диссертационной работы А.Г. Александрова следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, автором раскрыта роль КПП при остром легочном воспалении в результате поражения вирусами гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и

A/Aichi/2/68MA (H3N2). Это позволило рассматривать КППГ в качестве молекулярной мишени для воздействия на данный процесс. Действительно, предшественник накопления КППГ метилглиоксаль утяжелял течение инфекции, тогда как аминогуанидина бикарбонат, блокатор накопления КППГ, вводимый по схемам профилактики и лечения, корригировал патологические изменения легких при гриппозном поражении вирусами гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2), в том числе и при сочетании гриппозной инфекции с экспериментальным диабетом. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для вирусологии, фармакологии, клинической фармакологии, терапии и общей медицинской практики.

Структура и содержание работы. Работа изложена на 167 странице машинописи, иллюстрирована 52 рисунками и 21 таблицей. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает перечень сокращений (С.3), введение (С.4-13), обзор литературы (глава 1, С.14-44), главу материалов и методов исследований (глава 2, С.45-58), главу собственных исследований с обсуждением полученных результатов (глава 3, С.59-117), заключение (С.118-124), выводы (С.125), список использованной литературы (С.126-167). Литературный указатель содержит 334 ссылки (99 отечественных и 235 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы (глава 1) представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие современные представления о патогенезе острых поражений легких при гриппозной инфекции, фармакологические подходы к воздействию на основные звенья патогенеза.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием,

оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных.

Глава 3 объединяют результаты собственных исследований автора, включая моделирование острых поражений легких у мышей, зараженных штаммами вируса гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09 и A/Aichi/2/68MA (H3N2), влияние модуляторов КПП на течение острых поражений легких, вызванных вирусом гриппа A/California/07/2009MA (H1N1)pdm09, оценку влияния блокатора КПП аминогуанидина бикарбоната на течение вирус-ассоциированного острого поражения легких, оценку влияния преморбидного фона в виде экспериментального сахарного диабета на течение вирус-ассоциированного острого поражения легких и возможности коррекции данного состояния путем применения аминогуанидина бикарбоната. Во всех главах приведено обсуждение полученных результатов.

Заключение представляет собой обобщение полученных результатов, сравнение их с литературными данными, анализ итогов выполненного исследования, рекомендации и описание перспектив дальнейшей разработки темы.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и 7 работ в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Диссертация содержит 6 выводов и 2 положения практических рекомендаций. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что

обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследований А.Г. Александрова могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете МЗ РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки и высшего образования РФ.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В работе в качестве фармакологических агентов использованы 2 соединения – метилглиоксаль, предшественник накопления КПП, и аминоксидина бикарбонат, блокатор КПП. Вопрос: почему в качестве препаратов сравнения не использован ни один из существующих противовирусных препаратов (ремантадин, фавопиравир и т.д.)? Тогда можно было бы оценить степень сопоставимости, например, блокатора КПП аминоксидина бикарбоната с используемым в практической деятельности соединением, что увеличило бы ценность работы.

2. Можно ли сравнить противовирусное действие блокатора КПП аминоксидина бикарбоната с действием антиоксидантов, которые прямо или косвенно блокируют свободно-радикальное окисление в клетках легких?

3. В разделе «Материалы и методы» автор указывает, что вирусную нагрузку в легких животных проводили путем титрования гомогенатов тканей на культуре клеток MDCK, тогда как на стр.71 в разделе «Результаты» титры вирусов приводятся в единицах lg ЭИД50, т.е. эмбриональных инфицирующих

дозах. Известно, что разные вирусы гриппа могут иметь различную способность инфицировать клетки млекопитающих или клетки птичьего происхождения, поэтому очень важно убедиться, что при исследовании вирусной нагрузки в тканях респираторного тракта животных был использован оптимальный субстрат для исследуемых штаммов вируса.

4. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, некоторая избыточность представления материала и литературных ссылок, отдельное дублирование фактологического материала в таблицах и рисунках.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение. Диссертация Александрова Андрея Георгиевича на тему: «Влияние конечных продуктов гликирования на течение острого повреждения легких, вызванного вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09», выполненная под научным руководством доктора биологических наук И.Н. Жилинской и доктора медицинских наук, профессора Т.Н. Саватеевой-Любимовой и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 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 легких и оценке этих процессов в качестве фармакологической мишени для терапевтического воздействия, что имеет большое значение для вирусологии, фармакологии и медицины в целом. Работа полностью соответствует паспортам специальности 1.5.10. Вирусология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование

