



федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«Самарский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России)**

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099  
тел.: (846) 332-16-34, факс: (846) 333-29-76  
e-mail: info@samsmu.ru  
ОГРН 1026301426348  
ИНН 6317002858

28.10.2019 № 1230/109-13-3010

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной  
работе ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России, лауреат  
премии Правительства РФ,  
д.м.н., профессор

И.Л. Давыдкин



« \_\_\_\_\_ » 2019 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бельских Эдуарда Сергеевича «Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности по всему миру, что сопровождается значительным, все возрастающим экономическим и социальным бременем. Большинство современных методов лечения не способны ослабить тяжесть и прогрессирование хронической обструктивной болезни легких, что демонстрирует потребность в более фундаментальном понимании патогенеза для развития терапевтических подходов способных модифицировать течение заболевания.

В настоящее время имеется ряд представлений, в рамках которых развитие хронической обструктивной болезни легких связывают с увеличением образования протеаз и хроническим воспалением, с окислительным стрессом и с избыточным апоптозом. Эти гипотезы дополняют друг друга и вместе представляют собой многогранные биологические процессы, вовлеченные в процесс развития ХОБЛ. В этой связи интересными представляются исследования, установившие, что большинство характерных признаков, связанных с патогенезом ХОБЛ, включая процессы внутриальвеолярного воспаления, избыточного выделения протеаз и цитокинов, нарушения регуляции образования активных форм кислорода и усиленного апоптоза альвеолярных клеток связаны с митохондриальной дисфункцией обусловленной воздействием сигаретного дыма. Лишь недавно было установлено, что митохондрии играют важную роль не только в клеточном дыхании, но и в других фундаментальных клеточных функциях, включая метаболизм, старение и гибель клеток, а также передачу сигналов в рамках врожденной и адаптивной иммунной системы. Эти последние достижения в области митохондриальной биологии указывают на потребность изучения показателей функционирования митохондрий непосредственно в условиях клинической практики. Полученные при этом результаты помогут существенно расширить представления о роли митохондриальной дисфункции в развитии заболевания, что может стать основой для выявления новых потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней, которые будут использованы для уточнения прогноза и подбора индивидуализированной терапии хронической обструктивной болезни легких.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному типу, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, отдельная глава посвящена обсуждению полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Объем диссертации составляет 141 страницу машинописного текста. Список литературы



содержит 237 источников, из них 37 – отечественных и 200 – зарубежных. Работа проиллюстрирована 10 рисунками и 29 таблицами.

Введение работы содержит сведения об актуальности темы исследования, цели и задачи. Целью исследования было охарактеризовать вторичную митохондриальную дисфункцию моноядерных лейкоцитов крови и оценить её взаимосвязи с основными клинико-функциональными показателями у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких.

Обзор литературы в полной мере раскрывает актуальность изучаемой в диссертации проблемы и обосновывает необходимость исследования роли митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Автором проведен обширный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, имеющих непосредственное отношение к цели и задачам диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком понимании предмета исследования.

Вторая глава дает достаточно полное представление об использованных автором объектах и методах проведенного научного исследования. Описаны общеклинические, инструментальные, биохимические методы исследования с подробным описанием методики определения мембранного потенциала митохондрий. Методы статистической обработки материала, используемые в диссертации, являются современными и соответствуют целям и задачам диссертации. Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений.

Собственные результаты и их обсуждение представлены в третьей и четвертой главах. Автором продемонстрировано, что обострение ХОБЛ сопровождается развитием системной вторичной митохондриальной дисфункцией, которая может быть определена по снижению мембранного потенциала митохондрий моноядерных лейкоцитов крови. Установлено, что клинико-функциональные нарушения при обострении ХОБЛ взаимосвязаны с системной митохондриальной дисфункцией: выраженность симптомов связана с механизмом сукцинат-опосредованной адаптации к гипоксии,

уровень гипоксемии связан с выраженностью снижения мембранного потенциала митохондрий. Выявлено, что больные с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями характеризуются значительным снижением резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков. Обнаружено, что отказ от курения у больных с обострением ХОБЛ ассоциирован с меньшей выраженностью митохондриальной дисфункцией.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий и всесторонний анализ собственных данных в сопоставлении со сведениями литературы. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы обоснованы, гармонично следуют из поставленной цели и задач исследования, полностью соответствуют приведенным результатам исследования. Полученные данные позволяют автору сформулировать практические рекомендации.

#### **Научная новизна полученных результатов исследования**

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Впервые оценено значение митохондриального мембранного потенциала моноядерных лейкоцитов крови с использованием катионного красителя JC-1 методом проточной цитофлуометрии у больных при обострении ХОБЛ. Исследована взаимосвязь показателей митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови и показателей функции легких у больных с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания. У больных ХОБЛ с различной выраженностью симптомов и частотой обострений проведена комплексная оценка окислительной модификации белков и исследованы показатели сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации митохондрий к гипоксии мононуклеарных. Исследовано значение отказа от курения для функционирования митохондрий моноядерных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ.

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



Полученные результаты дополняют современные представления о связи клинико-функциональных особенностей больных ХОБЛ при обострении заболевания с вторичной митохондриальной дисфункцией и способностью адаптации митохондрий к гипоксии. Результаты исследования демонстрируют возможность использования показателя мембранного потенциала мононуклеарных лейкоцитов крови как показателя системной митохондриальной дисфункции при ХОБЛ. Выявленные изменения показателей окислительной деструкции белков моноядерных лейкоцитов у больных с ХОБЛ создают предпосылки для разработки методов, направленных на раннюю диагностику больных с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

### **Обоснованность полученных положений, выводов, рекомендаций и их достоверность**

Научные положения, представленные в диссертационной работе Бельских Э.С. основаны на достаточном объеме данных, грамотном отборе пациентов, использовании современных методов инструментального и лабораторного обследования пациентов, тщательном соблюдении применяемых методик и обработке данных с использованием современных методов статистического анализа. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 2 – в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы Scopus и Web of Science. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. Основные результаты диссертации неоднократно обсуждались на конференциях различного уровня.

В текстуальной части диссертационного исследования имеются единичные опечатки, которые не снижают научно-практическую значимость работы. Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

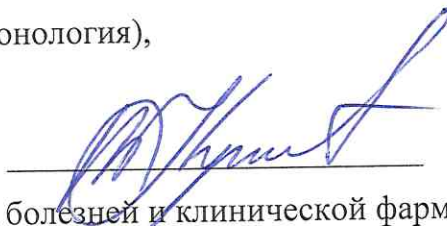
Диссертация Бельских Эдуарда Сергеевича «Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких», по специальности 14.01.04 – Внутренние

болезни, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научной задачи изучения роли митохондриальной дисфункции в развитии хронической обструктивной болезни легких, имеющей значение для развития знаний о внутренних болезнях.

Диссертационная работа Бельских Эдуарда Сергеевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Отзыв по диссертации обсужден на межкафедральном заседании кафедры семейной медицины ИПО и кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии 28 октября 2019 года, протокол №\_3.

Заведующий кафедрой семейной медицины ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел./факс: 8(846)333-29-76, e-mail: vkk1964sam@rambler.ru, доктор медицинских наук (14.01.25 Пульмонология), профессор Купаев Виталий Иванович



Заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел./факс: 8(846)333-29-76, e-mail: s.a.babanov@mail.ru, доктор медицинских наук (14.01.25 Пульмонология, 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология), профессор Сергей Анатольевич Бабанов

