

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**о диссертационной работе Бельских Эдуарда Сергеевича на тему**  
**«Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции**  
**в развитии хронической обструктивной болезни легких»,**  
**представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских**  
**наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни**

**Актуальность диссертационной работы**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой значительную экономическую и социальную проблему современного общества во всем мире, что обусловлено прогрессирующим и инвалидизирующим характером течения заболевания. К сожалению, в настоящее время не найдено эффективных способов предотвращения прогрессирования необратимых изменений в бронхах и легочной паренхиме у больных с ХОБЛ. Гетерогенность клинических проявлений заболевания, прогрессирующий характер течения, отсутствие единой патогенетической концепции, упорядочивающей иерархию основных факторов развития ХОБЛ, создают потребность в поиске новых аспектов патогенеза, которые будут использованы в качестве терапевтических мишеней. Одним из новых подобных факторов является вторичная митохондриальная дисфункция, значение которой для развития внутренних болезней активно исследуется в последние десятилетия. Митохондрии, ранее роль которых рассматривалась лишь в рамках процессов энергообеспечения клетки, оказались важным компонентом межклеточной коммуникации, в том числе иммунных клеток. Известно, что альтерация митохондриального аппарата клеток лежит в основе ишемической болезни сердца, нейродегенеративных заболеваний, развития фиброзных изменений в печени и многих других патологических процессов. Наряду с этим, роль вторичных митохондриальных нарушений при хронических заболеваниях легких остается в значительной степени не исследованной на текущий момент, что обуславливает актуальность темы диссертационной работы Бельских Эдуарда Сергеевича, посвященной «Клинико-функциональной оценке роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких».

### **Достоверность и обоснованность научных результатов**

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций определяется четкой формулировкой цели и задач при планировании исследования, современными методами верификации митохондриальной дисфункции, достаточным числом включенных в исследование – 107 человек, включавших как больных с хронической обструктивной болезнью легких, так и группы сравнения, включавшие здоровых добровольцев и больных с хроническим бронхитом. Автором использованы адекватные методы статистической обработки, соответствующие цели и задачам исследования.

### **Новизна исследований и полученных результатов**

Научной новизной в работе Бельских Э. С. является новая информация о функциональном состоянии митохондрий моноядерных лейкоцитов крови у больных при обострении ХОБЛ. Кроме того, автором получены новые данные о связи показателей митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови с показателями функции легких у больных с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов. Впервые автором проведена комплексная оценка окислительной модификации белков мононуклеарных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ с различной выраженностью бронхообструкции, симптомов и частоты обострений, а также исследовано влияние отказа от курения на изменение выраженности митохондриальной дисфункции у больных с обострением ХОБЛ.

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

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации важны для науки и практики. Автор внес вклад в представления о значении сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации митохондрий к гипоксии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Выявленные автором закономерности могут стать основой дальнейшей работы, направленной на выделение критерия адаптации больных с ХОБЛ к острой и хронической дыхательной недостаточности. Полученные данные о развитии системной митохондриальной дисфункции при обострении ХОБЛ могут быть использованы для оценки эффективности митохондриально-



ориентированных терапевтических стратегий. Установленные взаимосвязи маркеров окислительной деструкции белков моноядерных лейкоцитов крови с клинико-функциональными особенностями больных при обострении ХОБЛ обладают потенциалом для ранней диагностики больных с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

#### **Анализ материалов, методов исследования и содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, имеет традиционную структуру, включающую в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы с результатами исследований и их обсуждением, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержит 10 рисунков, 29 таблиц.

Во введении автором обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. В обзоре литературы автор диссертационного исследования отражает современные взгляды на проблему диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ, значение вторичных митохондриальных нарушений в патогенезе ХОБЛ. В рамках обзора автор обосновывает целесообразность изучения биохимических показателей митохондриальной дисфункции, используемых в работе, подчеркивая значение сукцината и активности сукцинатдегидрогеназы, как компонентов сукцинат-опосредованного механизма адаптации митохондрий к гипоксии, и окислительной модификации белков, как непосредственного маркера окислительного стресса при ХОБЛ.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, дана клинико-функциональная характеристика исследуемых групп, отражены критерии включения и исключения, охарактеризованы проведенные лабораторные методы исследования. Достаточная выборка пациентов и корректное применение методов статистической обработки материала обеспечивают достоверность проведенного исследования.

Третья глава диссертации представляет результаты исследования оценки вторичной митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови у больных с обострением ХОБЛ. В рамках главы непосредственно демонстрируются изменения показателей функционирования митохондрий мононуклеаров крови, оцениваются взаимосвязи клинико-функциональных показателей больных с ХОБЛ с выраженностью митохондриальных

нарушений, приводятся результаты исследования особенностей маркеров митохондриальной дисфункции у больных с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, определяется значение отказа от курения на выраженность исследуемых лабораторных показателей.

В четвертой главе обсуждаются результаты проведенной работы. Автор убедительно аргументирует, что в рамках исследования удалось подтвердить системный характер вторичной митохондриальной дисфункции при обострении ХОБЛ, отразить связь уровня сукцината и активности сукцинатдегидрогеназы мононуклеаров с механизмами адаптации к гипоксии у больных с ХОБЛ, продемонстрировать значение проведения комплексной оценки окислительной модификации белков для выявления фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями.

Выводы, практические рекомендации, основные научные положения, выдвинутые автором, следуют непосредственно из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования, соответствуют цели и задачам исследования.

В автореферате в лаконичной форме изложены основные результаты диссертационной работы.

### **Внедрение результатов в практику**

Научные результаты и практические рекомендации внедрены в работу пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница» и НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедр факультетской терапии с курсом терапии ФДПО и биологической химии с курсом КЛД ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации**

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 научных работах, в том числе в трех статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.



### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. В тексте диссертации имеются стилистические неточности, которые не влияют на её общую положительную оценку.

Имеется ряд вопросов, по поводу которых хотелось бы узнать мнение диссертанта:

1. Почему в качестве группы сравнения выбраны больные хроническим бронхитом?
2. Активность воспалительного процесса или выраженность обструкции играет ведущую роль в развитии митохондриальной дисфункции.
3. В подгруппах больных ХОБЛ В и Д антиоксидантная активность была ниже, чем в подгруппе С. Вероятно, частые обострения (особенно, тяжелые) приводят к истощению антиоксидантной защиты. Как это ассоциируется с митохондриальной дисфункцией.
4. Были ли у вас пациенты с обострением ХОБЛ, нуждавшиеся в кислородной поддержке. Если да, то какая степень митохондриальной дисфункции наблюдалась у них.
5. Какая терапия проводилась больным с обострением ХОБЛ и как она влияла на показатели митохондриальной дисфункции (может быть, по данным литературы) ?

### **Заключение**

Диссертация Бельских Эдуарда Сергеевича на тему: «Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной задачи внутренних болезней по изучению роли митохондриальной дисфункции для клинико-функциональных изменений у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких.

Объем проведенного диссертантом исследования, уровень и методы исполнения, научная новизна работы, значимость для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, от 24.09.2013 № 842

