



РОССИЙСКАЯ
ВОЕННО-
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора П.Д.Шабанова на диссертацию СУХАНОВА Дмитрия Сергеевича на тему: «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Проблема защиты организма от повреждающих агентов окружающей среды и эндогенных факторов является весьма актуальной, прежде всего, из-за неясности многих механизмов общей адаптации и адаптации отдельных функциональных систем организма, в частности. В этом отношении особенно показательна инфекционная патология, поскольку в последнее десятилетие существенно увеличилась не только общая инфекционная заболеваемость, но и число инфекций, отличающихся вялотекущим, рецидивирующим и хроническим течением. К таким проблемам относится туберкулезная инфекция, которая требует длительного массивного фармакологического лечения. Результатом такого лечения становится не только затихание инфекционного процесса, но и поражение внутренних органов, в первую очередь печени, осуществляющей общую детоксикацию организма. Лекарственные поражения печени сами в этом случае становятся медицинской проблемой, требующей довольно деликатного лечения. Именно данной проблеме и посвящена диссертационная работа Д.С. СУХАНОВА, которая по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших патофизиологических и практических медицинских задач. Такое сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование



Д.С. СУХАНОВА не только актуальным, но и практически значимым. Следует также подчеркнуть, что число подобных исследований, проводимых как в России, так и за рубежом, пока еще сравнительно мало из-за сложных методологических задач, тонких методических подходов, наличия дорогостоящих фармакологических агентов-анализаторов, высокоточной исследовательской техники и аппаратуры. Однако это не умаляет данную проблему, а указывает лишь на то, что не всякая лаборатория способна заниматься решением подобных задач.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова и Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению молекулярных механизмов различных физиологических и патологических состояний.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было совершенствование терапии туберкулеза органов дыхания за счет фармакологической коррекции поражений печени противотуберкулезными препаратами на основе экспериментальных данных. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (5). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных патофизиологических, фармакологических, биохимических, микробиологических, инструментальных и клинических методов исследования. Среди них клинические методы оценки состояния больного в динамике, микробиологическая оценка мокроты, молекулярно-генетические методы оценки патогенности микобактерий, лучевые и бронхоскопические методы диагностики, методы фармакологического анализа. 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 ана-

лиза позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что ранними проявлениями гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда являются качественные и количественные характеристики нарушений структурно-функциональной полноценности печени экспериментальных животных, что может уменьшаться применением препаратов на основе янтарной кислоты, которые оказывают протекторное действие на печень. Более того, включение ремаксолола и циклоферона в комплексное лечение экспериментального туберкулеза сопровождается ускорением инволюции специфического воспаления легких, повышением поглотительной и переваривающей активности макрофагов, что повышает эффективность химиотерапии. Основной мишенью действия сукцинатсодержащих препаратов является апоптотические пути, где препараты разворачивают свое антиапоптотическое действие. Вторым важнейшим механизмом их действия автор рассматривает усиление синтеза гамма-интерферона, особенно в случае его изначального снижения, что приводит к уменьшению проявлений цитолитического синдрома. Автор заключает, что сукцинатсодержащие препараты (реамберин, ремаксол, рунихол) в целом оказывают благоприятное действие на организм и печень за счет нормализующего действия на обмен и антиоксидантного эффекта. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на 359 крысах и 241 мыши), 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

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о принципах лечения поражений печени, индуцированных противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда, с помощью препаратов янтарной кислоты (ремаксол, реамберин, рунихол). Последние, как доказывает автор, активно стимулируют регенеративную функцию печеночной ткани. Кроме того, доказано, что сукцинатсодержащие препараты и циклоферон замедляют апоптотические процессы, активируемые противотуберкулезной терапией. В этот процесс включен и синтез внутриклеточных цитокинов, в частности гамма-интерферона, в ответ на введение данных препаратов. Все это облегчает клиническое течение туберкулезного процесса, смягчает цитолитический и холестатический синдромы. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии, химиотерапии туберкулеза и медико-биологической науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение диссертационной работы Д.С. СУХАНОВА следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, в работе расширены представления о фармакодинамических эффектах сукцинатсодержащих препаратов (реамбеина, ремаксола, рунихола) в отношении функций печени, вопросы комбинированного использования данных препаратов и химиотерапевтических средств противотуберкулезной направленности, уточнен механизм действия сукцинатсодержащих препаратов на процессы апоптоза, оксидативный статус, внутриклеточный обмен цитокинов. В последнем случае речь идет об индукции интерферогенеза, значимого для восстановления функций печени при туберкулезе и процесса реконвалесценции в целом. Практическое значение работы заключается в обосновании дифференцированного подхода к назначению сукцинатсодержащих препаратов при преобладании цитолитического или хо-

лестатического синдромов поражений печени противотуберкулезными препаратами, что обосновывает рациональную тактику ведения данной группы больных. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии, химиотерапии туберкулеза и общемедицинской практики.

Результаты исследований Д.С. СУХАНОВА 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, НИИ фармакологии РАМН им. В.В.Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Федерального агентства научных организаций, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 273 страницах машинописи, иллюстрирована 92 рисунками и 36 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (10 стр.), обзор литературы (40 стр.), главу материалов и методов исследования (27 стр.), 4 глав результатов исследований (129 стр.), обсуждение результатов (22 стр.), выводы (3 стр.), практические рекомендации (2 стр.), список использованной литературы (37 стр.). Литературный указатель содержит 368 ссылок (208 отечественных и 160 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 52 работы, включая 32 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 17 работ в сборниках научных публикаций и тезисов, 3 учебных пособия. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

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

Выводы

Диссертация содержит 7 выводов. 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.

Вопросы и замечания

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. Сукцинатсодержащие препараты своим структурным компонентом имеют янтарную кислоту или сукцинат-анион. Просьба уточнить, каков молекулярный механизм действия янтарной кислоты (сукцината): субстратный или сигнальный? Что является мишенью для действия экзогенно вводимой янтарной кислоты? Этому мало посвящено места в обзоре (только С.46-47 диссертации, фрагмент на С.24-25 автореферата), но не совсем убедительно, поскольку рассматривается только субстратный механизм действия янтарной кислоты. С этих позиций, чем больше доза сукцината, тем больше эффект. Но это совсем не так. Просьба пояснить более подробно.

2. На стр. 18-21 автореферата описывается сравнение эффектов сукцинатсодержащих препаратов с адеметионином (105 и 161 мг/кг). Из таблицы 1 (С.19) видны приблизительно сопоставимые эффекты сукцинатсодержащих препаратов и адеметионина, хотя в тексте говорится, что эффекты адеметионина в 1,4-2,4 раза слабее, чем у сукцинатсодержащих препаратов. В чем, по мнению автора, принципиальное отличие в действии сукцинатсодержащих препаратов и адеметионина? Имеется ввиду фармакологическая характеристика, а не стоимостные показатели препаратов.

3. В какой степени интерферогенное действие циклоферона, известное ранее и подтвержденное в данной работе по отношению к поражениям печени, может объяснять его гепатопротекторные свойства? Ведь известно, что синтез гамма-интерферона запускается по истечении первых суток после введения индуктора, достигает максимума на 3-7 сутки и затем снижается. Процесс регенерации гепатоцитов идет значительно быстрее и не совпадает во времени с этими данными. Период полуобмена белков печени описывается тремя часами, через каждые 6-9 ч белки печени обновляются, это и определяет ее высокую регенераторную способность. Просьба пояснить данный вопрос более подробно.

4. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, в частности, в отдельных местах используется 12 кегль, имеются выделения полужирным и курсивом, зауживается интервал между строками (оглавление, список литературы), что не рекомендуется при оформлении диссертационных работ.

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 СУХАНОВА Дмитрия Сергеевича на тему: «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-

клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании новых принципов фармакологической защиты организма, и печени в частности, при длительном химиотерапевтическом лечении туберкулеза, что имеет большое значения для фармакологии и медицины в целом. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, СУХАНОВ Дмитрий Сергеевич, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достоин присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова,
Главный фармаколог Минобороны РФ,
доктор медицинских наук профессор  П.Д.Шабанов

«19» мая 2015 года

Шабанов Петр Дмитриевич
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru

