

## Отзыв официального оппонента

**Будневского Андрея Валериевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу 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

Несмотря на достижения современной медицины, разработка эффективных методов диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Длительное малосимптомное течение на начальных стадиях, недостаточная прогностическая точность спирометрических исследований и клиническая неоднородность больных с ХОБЛ, затрудняющая выделение фенотипов заболевания, обуславливают потребность в новых способах оценки тяжести состояния больных, основанных на особенностях патофизиологии заболевания. Одним из таких подходов является поиск биомаркеров, отражающих определенные патофизиологические механизмы заболевания. По результатам исследования роли биомаркеров при различных вариантах течения ХОБЛ создана концепция «клинически излечимых признаков», предназначенная для облегчения процесса персонализации терапии при ХОБЛ.

Одним из интенсивно развивающихся направлений в исследовании фундаментальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХОБЛ, является изучение митохондриальной дисфункции. Ежегодно увеличивается количество работ посвященных роли митохондриальных в развитии эмфиземы легких и дисфункции скелетной мускулатуры при ХОБЛ, в поддержании хронического воспаления

бронхиальной стенки, а также демонстрирующие терапевтический потенциал коррекции митохондриальной дисфункции в моделях на животных. Вместе с тем практически отсутствуют работы, посвященные изучению роли митохондриальной дисфункции и возможности её оценки непосредственно в условиях клинической практики, что делает очень актуальной диссертационную работу Бельских Э.С., темой которой является клиничко-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких.

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

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на достаточном количестве обследованных, корректных критериях отбора пациентов, глубоком анализе литературы по теме диссертации, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных.

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

Научная новизна исследования заключается в выявлении развития вторичной системной митохондриальной дисфункции при обострении ХОБЛ путем оценки мембранного потенциала митохондрий моноядерных лейкоцитов крови методом проточной цитофлуометрии с использованием катионного красителя JC-1. Диссертантом впервые исследована взаимосвязь показателей функции легких у больных с ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов и частоты обострений и показателей митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови. Впервые исследованы показатели сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации к гипоксии моноядерных лейкоцитов крови у больных ХОБЛ. Впервые продемонстрировано значение отказа от курения для функционирования митохондрий моноядерных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ. Впервые проведена комплексная оценка окислительной

модификации белков мононуклеарных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести и различных групп риска.

**Значимость полученных результатов для науки и практики результатов, полученных автором,** не вызывает сомнения. Полученные результаты дополняют представление о роли вторичной митохондриальной дисфункции и значении сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации митохондрий к гипоксии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Результаты проведенной научной работы могут стать основой дальнейших исследований, направленных на выявление эндотипов хронической обструктивной болезни легких, различающихся возможностями адаптации к острой и хронической дыхательной недостаточности. Наряду с этим, проведенное исследование способно стать начальным этапом работы по выделению биомаркера – критерия эффективности митохондриально-ориентированной терапии ХОБЛ. Важно отметить, что результаты работы диссертанта позволили подтвердить системный характер митохондриальных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких. Выявленные взаимосвязи клинико-функциональных показателей больных с ХОБЛ с показателями комплексной оценки окислительной модификации белков моноядерных лейкоцитов крови создают предпосылки для разработки методов, направленных на раннюю диагностику больных с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

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

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций. Списка литературы. Список литературы содержит 237 источников, в том числе 37 отечественных и 200 иностранных.

Во введении автором полно освещена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования. В обзоре литературы автором отражены современные представления о патогенезе хронической обструктивной

болезни легких, уделено большое внимание проблемам изучения митохондриальной дисфункции, подчеркнута универсальная роль вторичных митохондриальных нарушений при широком круге заболеваний, освещены вопросы различных методов диагностики митохондриальной дисфункции, а также обозначены перспективы митохондриально-ориентированной терапии ХОБЛ.

Материалы, методы, структура контингента больных подробно изложены в соответствующей главе. Достоверность исследования обеспечивается достаточной выборкой пациентов и грамотным применением современных методов статистической обработки материала.

Третья и четвертая главы диссертации представляют результаты исследования оценки вторичной митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови у больных с обострением ХОБЛ и их обсуждение соответственно. В рамках главы автор приводит данные, отражающие развитие митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови у больных с ХОБЛ, демонстрирует взаимосвязи между клинико-функциональными характеристиками больных и изучаемыми показателями функционирования митохондрий. Автором обосновывается вклад сукцинат-опосредованного механизма адаптации митохондрий к гипоксии в изменение выраженности симптомов заболевания, подчеркивается связь между частыми обострениями и снижением уровня резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков, а также указывается, что митохондриальная дисфункция при обострении ХОБЛ имеет менее выраженный характер у экс-курильщиков по сравнению с курильщиками.

Выводы сформулированы диссертантом соответственно поставленным целям и задачам. Практические рекомендации отражают результаты исследования.

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс 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**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 из них в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

## **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по оформлению работы, методологическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение завершенной диссертации, нет. Диссертация логично построена, её структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Вопросы к диссертанту:

## **Заключение**

Диссертация «Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких» Бельских Э.С., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи



## Отзыв официального оппонента

**Будневского Андрея Валериевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу 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

Несмотря на достижения современной медицины, разработка эффективных методов диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Длительное малосимптомное течение на начальных стадиях, недостаточная прогностическая точность спирометрических исследований и клиническая неоднородность больных с ХОБЛ, затрудняющая выделение фенотипов заболевания, обуславливают потребность в новых способах оценки тяжести состояния больных, основанных на особенностях патофизиологии заболевания. Одним из таких подходов является поиск биомаркеров, отражающих определенные патофизиологические механизмы заболевания. По результатам исследования роли биомаркеров при различных вариантах течения ХОБЛ создана концепция «клинически излечимых признаков», предназначенная для облегчения процесса персонализации терапии при ХОБЛ.

Одним из интенсивно развивающихся направлений в исследовании фундаментальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХОБЛ, является изучение митохондриальной дисфункции. Ежегодно увеличивается количество работ посвященных роли митохондриальных в развитии эмфиземы легких и дисфункции скелетной мускулатуры при ХОБЛ, в поддержании хронического воспаления

бронхиальной стенки, а также демонстрирующие терапевтический потенциал коррекции митохондриальной дисфункции в моделях на животных. Вместе с тем практически отсутствуют работы, посвященные изучению роли митохондриальной дисфункции и возможности её оценки непосредственно в условиях клинической практики, что делает очень актуальной диссертационную работу Бельских Э.С., темой которой является клиничко-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких.

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

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на достаточном количестве обследованных, корректных критериях отбора пациентов, глубоком анализе литературы по теме диссертации, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных.

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

Научная новизна исследования заключается в выявлении развития вторичной системной митохондриальной дисфункции при обострении ХОБЛ путем оценки мембранного потенциала митохондрий моноядерных лейкоцитов крови методом проточной цитофлуометрии с использованием катионного красителя JC-1. Диссертантом впервые исследована взаимосвязь показателей функции легких у больных с ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов и частоты обострений и показателей митохондриальной дисфункции моноядерных лейкоцитов крови. Впервые исследованы показатели сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации к гипоксии моноядерных лейкоцитов крови у больных ХОБЛ. Впервые продемонстрировано значение отказа от курения для функционирования митохондрий моноядерных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ. Впервые проведена комплексная оценка окислительной



модификации белков мононуклеарных лейкоцитов у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести и различных групп риска.

**Значимость полученных результатов для науки и практики результатов, полученных автором,** не вызывает сомнения. Полученные результаты дополняют представление о роли вторичной митохондриальной дисфункции и значении сукцинат-опосредованного механизма быстрой адаптации митохондрий к гипоксии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Результаты проведенной научной работы могут стать основой дальнейших исследований, направленных на выявление эндотипов хронической обструктивной болезни легких, различающихся возможностями адаптации к острой и хронической дыхательной недостаточности. Наряду с этим, проведенное исследование способно стать начальным этапом работы по выделению биомаркера – критерия эффективности митохондриально-ориентированной терапии ХОБЛ. Важно отметить, что результаты работы диссертанта позволили подтвердить системный характер митохондриальных нарушений при обострении хронической обструктивной болезни легких. Выявленные взаимосвязи клинико-функциональных показателей больных с ХОБЛ с показателями комплексной оценки окислительной модификации белков моноядерных лейкоцитов крови создают предпосылки для разработки методов, направленных на раннюю диагностику больных с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

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

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций. Списка литературы. Список литературы содержит 237 источников, в том числе 37 отечественных и 200 иностранных.

Во введении автором полно освещена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования. В обзоре литературы автором отражены современные представления о патогенезе хронической обструктивной

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс 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**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 из них в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

## **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по оформлению работы, методологическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение завершенной диссертации, нет. Диссертация логично построена, её структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Вопросы к диссертанту:

## **Заключение**

Диссертация «Клинико-функциональная оценка роли митохондриальной дисфункции при обострении хронической обструктивной болезни легких» Бельских Э.С., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи

