

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алексея Анатольевича Белогурова «Биохимические основы аутоиммунной нейродегенерации», представленной на соискание степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Диссертационная работа Белогурова А.А. посвящена изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе этиологии и патогенеза одного из тяжелейших нейродегенеративных заболеваний современности – рассеянного склероза. Актуальность работы связана с тем, что во всем мире аутоиммунные заболевания, вызванные гиперреактивностью иммунной системы, ежегодно уносят жизни миллионов человек. Количество пациентов с патологией иммунной системы неуклонно приближается к трем процентам населения планеты. При этом среди заболевших высока доля социально активного населения, навсегда утрачивающих трудоспособность. В качестве факторов, влияющих на возникновение аутоиммунных заболеваний, называются как бактериальные и вирусные инфекции, так и наследственная генетическая предрасположенность, гормональный статус организма и даже климатические условия местности. Однако, несмотря на огромное количество молекулярно-биологических данных и массив клинических наблюдений, пока не удалось составить полную и однозначную картину этиологии и патогенеза этих болезней.

Лечение пациентов с рассеянным склерозом является значительной расходной статьей бюджета развитых стран. Только в Российской Федерации насчитывается до 150 тысяч пациентов, страдающих рассеянным склерозом. При этом динамика роста составляет порядка 5000 новых выявленных случаев ежегодно, что делает неутешительным прогноз по количеству больных этим страшным недугом к 2030 году. Одним из путей уменьшения и оптимизации стоимости лечения является создание избирательной терапии. Эта проблема имеет свои фундаментальные ограничения, связанные с отсутствием понимания триггерных механизмов индукции рассеянного склероза, особенностей его патогенеза, прогностических критериев развития и потенциальной вероятности инвалидизации пациента.

Результаты исследований Белогурова А.А. в значительной степени снимают эти ограничения, так как содержат целый пласт экспериментальных данных, проясняющих важнейшие аспекты протекания аутоиммунной нейродегенерации.

В частности, в представленной работе впервые описаны особенности аутореактивного В-клеточного ответа при аутоиммунной нейродегенерации от единичных иммуноглобулинов до целых клональных семейств лимфоцитов. Автор детализировал механизм внутриклеточной деградации и презентации миелиновых аутоантигенов, а также вычленил физиологическую значимость этого процесса, что дает возможность проследить патогенез рассеянного склероза на уровне отдельных молекул.

Крайне важным достижением работы Белогурова А.А. является разработка и создание нескольких инновационных подходов к терапии аутоиммунной нейродегенерации. К сожалению, абсолютное большинство современных лекарственных препаратов для лечения аутоиммунных патологий, и рассеянного склероза в частности, обладает широким кругом побочных эффектов, вызывающих множество негативных последствий, такие как значительное снижение тонуса иммунной системы, системные нарушения в работе организма, повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям. Действие копаксона (глатирамера ацетата) или интерферонов, далеко не всегда приводит к положительной динамике у пациентов с рассеянным склерозом, более того, существует значительное количество больных, абсолютно не чувствительных к данному виду терапии. В этой связи переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет оригинальных отечественных препаратов более таргетного действия приобретает приоритет национальной значимости и может быть отнесен к проблемам государственной лекарственной безопасности. Особое звучание эта проблема приобретает в свете сложившейся геополитической ситуации, включая необоснованное санкционное давление и взятие изоляционного курса, осуществляемое рядом стран в отношении Российской Федерации.

Белгуровым А.А. успешно выполнена доклиническая апробация перспективных лекарственных средств на основе специфических ингибиторов иммунопротеасомы, а также бифункциональных агентов селективной элиминации аутореактивных лимфоцитов на основе иммунотоксина, слитных с фрагментами миелиновых аутоантигенов. Адресная доставка действующего начала, реализованная в работе, предоставляет несколько очевидных преимуществ: позволяет применять лекарства в меньших концентрациях; летальное воздействие препарата сказывается в основном на клетках-мишенях;

позволяет элиминировать клетки не только разных типов, но и на разных стадиях клеточного цикла; позволяет конструировать иммунотоксины под каждый тип клеток индивидуально – по силе воздействия, типу воздействия, времени жизни в кровотоке. Одна из разработок Белогурова А.А. - липосомированные иммунодоминантные фрагменты миелина достигла финальной стадии клинических испытаний за срок менее 10 лет, что сравнимо с темпом работы мировых фармацевтических компаний.

Работа выполнена на высочайшем научном и методическом уровне, материал изложен в виде статей в реферируемых журналах и доложен на престижнейших международных и российских конференциях. Автореферат написан доступно и логично, богато и красочно иллюстрирован и практически лишен опечаток. Отдельного упоминания заслуживают более 30 публикаций автора по тематике диссертации в ведущих российских и иностранных журналах, по суммарному импакт-фактору приближающиеся к 100. Необходимо отметить, что в абсолютном большинстве работ Белогуров А.А. по праву занимает в авторской строке первое, а в последние годы – корреспондирующее место.

Можно утверждать, что фундаментальные открытия Белогурова А.А. а также разработанные им новые терапевтические стратегии, способны вывести мировое здравоохранение на качественно новый уровень борьбы с аутоиммунной нейродегенерацией. Диссертация Белогурова А.А. заслуживает самой высокой оценки, автореферат полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертаций, представляемых на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор несомненно заслуживает присуждения ему степени доктора химических наук.

Академик РАН
Доктор медицинских наук

«21» мая 2018 года

Председатель комитета
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Малая Садовая ул., 1, Санкт-Петербург 191023, Россия
Телефон: +7 (812) 571-34-06, e-mail: kzdrav@gov.spb.ru

Дубина М.В.

Я Лебедева Алла
Александровна, подтверждаю
подпись академички
М.В. Дубиной
Начальник Отдела по вопросам государственной
службы и кадров Комитета по здравоохранению
А.А. Лебедева