

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии Маркеловой Елены Владимировны, на диссертационную работу Намаконовой Виктории Сергеевны «Патофизиологические закономерности регенерационного потенциала эпителия дыхательных путей у животных различного возраста при общем охлаждении на фоне введения природных антиоксидантов (экспериментальное исследование)», представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Представленное диссертационное исследование посвящено решению важной медико-социальной задачи: выявлению патофизиологических закономерностей нарушений морфофункционального состояния и регенерационной активности эпителия слизистой оболочки дыхательных путей у животных разных возрастных групп при общем охлаждении организма и коррекции нарушений перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) природными антиоксидантами. Воздействие низких температур в эксперименте вызывает существенную адаптивную перестройку структур органов дыхания аналогичную той, которую в зимний период наблюдают у людей, проживающих в северных регионах, что дает основание считать холод одним из ведущих экстремальных факторов. Известно, что действие общего охлаждения приводит к дисфункции систем свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. При активации

перекисного окисления липидов возникают нарушения клеточных структур в результате их повреждения. В работах ряда авторов показано, что при старении происходит снижение уровня метаболических процессов в организме, усиление свободнорадикального окисления, развитие структурных нарушений слизистой оболочки органов дыхания. Следует отметить, что морфогенез процесса регенерации складывается из двух фаз: пролиферации и дифференцировки. В ходе пролиферации наблюдается размножение стволовых клеток, или клеток-предшественников, что приводит к количественному увеличению эпителиоцитов и является одним из показателей функциональной перестройки эпителия в условиях экстремального воздействия. Действие низких температур не только усугубляет структурные изменения, но и ведет к снижению митотической активности стволовых клеток эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Исходя из вышесказанного, применение антиоксидантных препаратов обосновано, так как ведет к ингибированию реакций перекисного окисления липидов, снижению дистрофических изменений в клеточных структурах и свидетельствует о патофизиологической значимости применения этих веществ в области профилактики и лечения органов дыхания. Перспективным и актуальным направлением является применение природных антиоксидантов, произрастающих в Дальневосточном регионе.

Проведенное диссертационное исследование является самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России (номер гос регистрации 01201353927).

Научная новизна основных выводов и результатов. Научная новизна исследования соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Настоящее исследование носит экспериментальный характер и посвящено установлению закономерностей изменений морфофункционального состояния и регенерационной активности эпителия слизистой оболочки дыхательных путей у животных разных возрастных групп при общем охлаждении организма.

Представляет научный интерес использование двух возрастных групп животных (на начальном этапе репродукции – 6-7 месяцев и на этапе пострепродуктивном – 19-20 месяцев). Возрастной принцип цитодиагностики позволяет выявить резервные возможности эпителия дыхательных путей у интактных животных, а также провести сравнительный анализ ответной реакции на действие холодового фактора в период адаптивного напряжения. Автор выявила особенности реакций клеточного полиморфизма при действии повреждающего фактора и показала изменение направленности регенерационного потенциала при активации свободнорадикального окисления на фоне депрессии выработки веществ антиоксидантной защиты. Научная новизна заключается и в том, что получены новые фундаментальные данные о морфофункциональном состоянии различных типов эпителиоцитов слизистой оболочки органов дыхания и их регенерационной активности в условиях общего охлаждения, в том числе на фоне коррекции нарушений антиоксидантами природного происхождения. Установлены приоритетные факты о выраженном антиокислительном эффекте дигидрокверцетина по сравнению с арабиногалактаном, корректирующим дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ в периферической крови и тканях легкого у животных в зависимости от возраста при общем охлаждении организма. Использованные в работе информативные методы исследования, адекватная статистическая обработка материала, приоритетность результатов, подтвержденная Патентом РФ, позволяют считать новизну исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Намаконовой В.С., обоснованными.

Теоретическая и практическая значимость.

Получены новые научные данные о взаимосвязи показателей системы ПОЛ-АОЗ, морфофункционального состояния и регенерационной активности эпителия слизистой оболочки трахеи и терминальных бронхиол у животных разных возрастных групп. Расширение представлений о защитно-компенсаторных механизмах и патогенетическом воздействии низких

температур в эксперименте в возрастном аспекте имеет существенное теоретическое и практическое значение и открывает новые возможности в коррекции этих нарушений. Разработан и внедрен в научные исследования способ активации регенерационного потенциала эпителия трахеи старых крыс при общем охлаждении организма (Патент РФ №2679422).

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс: в лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии, гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурской ГМА и ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; научных исследованиях центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России и ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертационное исследование имеет четкую логическую структуру: цель соответствует теме работы, задачи способствуют достижению цели, выводы и рекомендации основываются на фактическом материале и соответствуют поставленным целям и задачам. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется описанной теоретической базой, состоящей из трудов как отечественных, так и зарубежных ученых, объемом экспериментальных исследований и адекватностью примененных методов математического анализа полученных данных.

Результаты клинического и экспериментального этапов диссертационного исследования Намаконовой В.С. получены на сертифицированном оборудовании, основаны на достаточном объеме материала и корректной статистической обработке полученных данных, что убеждает в их достоверности. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными клинико-экспериментальными данными. Выводы, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации

логически следуют из полученных результатов работы. Они научно обоснованы и опираются на использованный в работе адекватный комплекс современных, информативных и широко апробированных методов исследования, соответствующих цели и задачам представленной диссертационной работы. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью поставленных задач и выводов.

Диссертация построена по традиционному плану, хорошо структурирована и состоит из введения, обзора литературных данных, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов. Указатель литературы содержит 229 источников, из которых 144 отечественных. Диссертация изложена на 186 страницах, иллюстрирована рисунками, включающими 101 микрофотографию гистологических препаратов, шести схем, а также 15 таблиц. Сформулированы цель и задачи исследования, приведены положения, выносимые на защиту. Данные отечественных и зарубежных источников включают в себя информацию о реакции органов дыхания на действие низких температур, изменение реакции перекисного окисления, а также по морфофункциональной характеристике различных типов эпителиоцитов. В разделе о стволовых клетках, в частности в эпителиальном пласте органов дыхания, представлены вопросы их пролиферации и дифференцировки. Дана характеристика препаратов, получаемых из древесины лиственницы (дигидрокверцетин и арабиногалактан). Обзор литературы содержит достаточно полную информацию по изучаемой проблеме, которая адекватно проанализирована.

В разделе «Материалы и методы исследования» детально описана методология работы. Дана характеристика проведения эксперимента, используемых материалов, методов исследования, указаны применяемые в работе приборы, перечислены реактивы для проведения общегистологических, гистохимических и электронно-микроскопических методов. Указанный объем

исследования, морфологический и морфологические и морфометрические данные, статистическая обработка позволили автору получить достоверные результаты.

В главе «Результаты собственных исследований» представлен детальный сравнительный анализ ответной реакции организма на воздействие низкой температуры в период адаптивного напряжения, который показал возрастные особенности реакций клеток, изменение регенерационного потенциала на действие повреждающего фактора. Комплексный подход по изучению действия низких температур на организм позволил выявить изменения в системе ПОЛ-АОЗ, а также была показана значимость применения препаратов антиоксидантного действия (дигидрокверцетин и арабиногалактан) в условиях окислительного стресса. Подробно проиллюстрированы изменения морфологической структуры эпителиального пласта органов дыхания, описаны особенности реакции на щелочную фосфомоноэстеразу (маркера стволовых клеток) у животных разных возрастных групп. Полученные данные доказаны с помощью тщательно проведенной морфометрии.

В своей работе Намаконова В.С. представила убедительную информацию о клеточном полиморфизме эпителиальной выстилки, особенностях строения эпителиоцитов слизистой оболочки органов дыхания, регенерационной активности камбиальных клеток для всех исследуемых групп животных, что позволило провести объективный сравнительный анализ с учетом полученного биохимического спектра периферической крови и тканей легкого. В диссертационной работе содержится большой объем объективных морфологических и ультрамикроскопических данных, представляющих реальный интерес не только для морфологов. Детально описаны явления экстрезии, проведена сравнительная оценка элиминации эпителиоцитов у животных разных возрастных групп в ходе эксперимента. В работе Намаконовой В.С. проведена адекватная статистическая обработка результатов, в том числе корреляционный анализ, благодаря которому были выявлены взаимосвязи системы ПОЛ-АОЗ периферической крови, тканей легкого и

элементов эпителиального пласта (базальных, тучных и клеток Клара), что позволило убедительно показать более значимое влияние дигидрохверцетина на регенерационную активность. На основании полученных экспериментальных данных становится более доступным понимание эффектов, возникающих при применении природных антиоксидантов. Дано обоснование эффективности применения дигидрохверцетина в качестве клеточного протектора деструкции на экспериментальной модели и предложено применение его в качестве геронтопрофилактики у лиц пожилого возраста (патент на изобретение № 2679422).

В главе «Обсуждение результатов» автором проанализированы полученные результаты в соответствии с уже имеющимися научными фактами. В целом можно заключить, что в результате проделанной научной работы цель исследования достигнута, а сделанные выводы и заключения соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют представленному в диссертации материалу и представляются весьма значимыми. Выводы и практические рекомендации изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Автореферат диссертации В.С. Намаковой соответствует требованиям ВАК, содержит все необходимые разделы, материал отражает защищаемые положения диссертации. Экспертиза результатов диссертации проведена на достаточно высоком уровне, о чем свидетельствует соответствующий раздел введения, из которого видно, что результаты работы были доложены и продемонстрированы на научных форумах, в том числе международного уровня.

Материалы диссертации могут служить для более глубокого понимания действия антиоксидантных препаратов при общем охлаждении организма, что способствует более рациональному поиску веществ, обеспечивающих коррекцию состояния на стадии адаптивного напряжения. Диссертация написана грамотно, доступно, логично с профессиональной точки зрения.

По теме диссертации опубликовано 17 работ, 4 из которых в изданиях рекомендованных ВАК и отражают основные результаты исследования. Получен один патент.

Замечания по оформлению работы, вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеющиеся отдельные неудачные выражения и стилистические неточности не уменьшают общей положительной оценки работы и не снижают ее ценности. Однако, в обсуждении недостаточно освещены механизмы действия природных антиоксидантов (дигидрохверцетин и арабиногалактан) на регенерационную активность эпителия.

В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора:

- 1) Какие из описанных изменений эпителия слизистой оболочки дыхательных путей можно отнести к адапционным, а какие к дизадапционным?
- 2) Почему у крыс в возрасте 19-20 месяцев применение дигидрохверцетина на фоне охлаждения было более эффективным по сравнению с животными 6-7 месяцев?
- 3) С чем связано повышение миграционной активности тучных клеток при действии общего охлаждения на организм?
- 4) Есть ли данные о целостности пролиферативного пула в составе многорядного реснитчатого эпителия органов дыхания?

Заключение:

Таким образом, диссертация Намаконовой Виктории Сергеевны «Патофизиологические закономерности регенерационного потенциала эпителия дыхательных путей у животных различного возраста при общем охлаждении на фоне введения природных антиоксидантов (экспериментальное исследование)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработано решение актуальной задачи структурно-функциональной оценки эпителия слизистой оболочки дыхательных путей при применении природных антиоксидантов на фоне общего охлаждения организма, что соответствует требованиям к

диссертации на соискание ученой степени установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 (ред. от 1.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой нормальной и
патологической физиологии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тихоокеанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Елена Владимировна Маркелова

Адрес учреждения:
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2
Тел.: 8(423) 245-07-00,
Эл. почта: markev2010@mail.ru
Сайт: www.tgmu.ru
« 16 » сентября 2019г.

Подпись д.м.н., профессора Е.В. Маркеловой заверяю
ученый секретарь ученого совета
доктор медицинских наук, профессор



Елена Викторовна Просекова

« 16 » сентября 2019г.