



**МИНЗДРАВ РОССИИ**  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)  
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092  
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82  
[www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru) [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)  
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП  
745301001

«Утверждаю»

Ректор

Волчегорский И.А.

2021г.



\_\_\_\_\_ 20\_\_ № \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Барсковой Людмилы Сергеевны на тему «Патофизиологические механизмы нарушения прооксидантно-антиоксидантных процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Вистар при воздействии твердых взвешенных частиц различной дисперсности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, медицинские науки.

### Актуальность темы выполненной работы

Высокий уровень загрязнения воздушной среды – глобальная медико-биологическая, экологическая, социальная проблема. Органы дыхания являются первым барьером на пути проникновения техногенных взвесей атмосферного воздуха. Наиболее негативное влияние на здоровье оказывают нано- и микроразмерные твердые взвешенные частицы, воздействуя непосредственно на дыхательные пути, локализованные здесь альвеолярные макрофаги первыми контактируют с инородными экзогенными частицами,

выполняя защитную функцию. Изучение механизмов воздействия атмосферных микрочастиц при разной техногенной нагрузке и оценка ответной реакции как на уровне организма, так и на клеточно-молекулярном уровне, являются актуальными исследовательскими проблемами. В изучении патогенетических механизмов эколого-обусловленных бронхолегочных заболеваний особенно важно изучение способности атмосферных загрязнителей индуцировать выработку активных форм кислорода, способствовать развитию окислительного стресса, изучение роли системы «перекисное окисление – антиоксидантная защита» не только с позиции окислительного повреждения, но и формирования нарушений в системе антиоксидантного ответа. Первостепенное значение приобретает использование комплексного методологического подхода для изучения молекулярных механизмов ответной реакции клеток дыхательных путей на воздействие микрочастиц атмосферного воздуха, позволяющего рассматривать развитие патологического процесса в контексте «единства и борьбы противоположностей».

Неоднократно в исследованиях патогенетической роли окислительного стресса в развитии бронхолегочных заболеваний отмечается значительная роль окислительной модификации белков в развитии хронического воспаления, что обуславливает важность изучения окислительной модификации белков в формировании деструкции альвеолярных макрофагов при воздействии атмосферных микрочастиц различной дисперсности. Определение продуктов карбонилирования белков, являющихся преимущественно маркерами ранних этапов окислительного повреждения, является весьма актуальным направлением для выявления биоиндикаторов токсического повреждения клетки. Представленное комплексное исследование нарушений окислительно-восстановительных процессов в системе «перекисное окисление – антиоксидантная защита» альвеолярных макрофагов при воздействии твердых взвешенных частиц различной дисперсности является актуальным и востребованным.

## **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Барсковой Л.С. «Патофизиологические механизмы нарушения прооксидантно-антиоксидантных процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Вистар при воздействии твердых взвешенных частиц различной дисперсности» является фрагментом плановой НИР 040 Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ «Патогенетические механизмы формирования экологически обусловленных заболеваний респираторной системы под воздействием токсикантов воздушной среды микроразмерного ряда» (№ госрегистрации 01201352066). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ.

### **Научная новизна исследования полученных выводов и значимость практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Барсковой Л.С. впервые установлены особенности дисперсного состава твердых микрочастиц атмосферного воздуха, взвешенных в «зоне дыхания», различающихся по техногенному прессингу территорий г. Владивостока. Показано, что район с повышенным уровнем техногенной нагрузки характеризуется большим содержанием частиц РМ1 и РМ2,5 в воздушной среде, чем район с незначительной техногенной нагрузкой.

Впервые установлены механизмы ответной реакции системы «перекисное окисление – антиоксидантная защита» альвеолярных макрофагов при воздействии микрочастиц: реакция клетки обусловлена содержанием в модельных взвесах частиц, подвергающихся фагоцитозу альвеолярными макрофагами и способных усиливать выработку активных форм кислорода. Автором впервые показана зависимость окислительного повреждения альвеолярных макрофагов от дисперсного и качественного состава модельных взвесей. Доля вклада качественных характеристик микрочастиц в формирование нарушений окислительно-восстановительного гомеостаза

составила от 52,6% до 66,7%, при увеличении в модельной взвеси количества мелкодисперсных частиц происходит усиление влияния фракционного состава твердых взвешенных частиц.

Впервые установлены особенности реагирования тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы альвеолярных макрофагов на воздействие модельных взвесей с различным дисперсным составом микрочастиц. Увеличение продукции тиоредоксина клеткой, участвующего в антиоксидантной защите и отвечающего за репарацию биомолекул при развитии окислительного стресса в альвеолярных макрофагах, обусловлено увеличением количества твердых взвешенных частиц мелкодисперсных фракций, в наибольшей степени с размерностью от 1,0 до 2,5 мкм. Автором впервые выделены индикаторы раннего токсического повреждения клеток при воздействии твердых взвешенных частиц приземного слоя атмосферного воздуха в экспериментальных исследованиях на культуре макрофагов бронхоальвеолярного лаважа крыс линии Вистар *in vitro*. Выявлено, что протеин карбонил проявляет наибольший отклик на частицы в диапазоне фракции от 0,1 до 1,0 мкм, а 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин – от 2,5 до 10,0 мкм.

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

Теоретическая значимость диссертационного исследования Барсковой Л.С. состоит в установлении молекулярных механизмов развития окислительного стресса в фагоцитирующих клетках бронхоальвеолярного лаважа экспериментальных животных в результате воздействия твердых взвешенных частиц различной дисперсности: ответная реакция клетки обусловлена содержанием в модельных взвесах частиц, фагоцитируемых альвеолярными макрофагами и способных усиливать выработку активных форм кислорода. Доказано в эксперименте *in vitro* многокомпонентная роль тиоредоксиновой системы в антиоксидантном ответе альвеолярных макрофагов, протекции клеток от микротоксикантов за счет репаративного

действия, участия в редокс-регуляции, предотвращении апоптоза и хемотаксисе макрофагов.

Результаты исследования могут быть использованы при изучении окислительного стресса при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха в условиях урбанизированных территорий. Практическое значение имеет определение дисперсного состава твердых взвешенных частиц приземного слоя атмосферного воздуха города с использованием авторской методики отбора проб атмосферного воздуха в приземном слое. Практический интерес представляют выделенные автором индикаторные критерии окислительного повреждения клеток и макромолекул при воздействии мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха.

Выявленные механизмы ответной реакции основных гомеостатических систем клетки могут быть использованы при разработке программ профилактики и коррекции нарушений, обусловленных воздействием микрочастиц атмосферного воздуха.

Материалы диссертации защищены 4 свидетельствами о регистрации патентных продуктов РФ, представлены в 3 методических документах, внедрены в учебный процесс кафедры клеточной биологии и генетики Школы естественных наук ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, учебного центра Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ (2 акта внедрения).

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Достаточный и репрезентативный объем выполненных исследований *in vitro*, комплексный методологический подход, адекватные поставленным задачам современные лабораторные и инструментальные методы исследования и методы статистической обработки позволили автору диссертационной работы сформулировать логически обоснованные и вытекающие из полученных результатов выводы и выносимые на защиту

положения. Основные научные положения и выводы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях международного и всероссийского уровня, в достаточном объеме представлены в рецензируемых научных изданиях, в том числе рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в исследовании фактические данные, сформулированные в диссертации выводы и научные положения могут быть использованы в работе научно-исследовательских институтов и ВУЗов, занимающихся изучением механизмов окислительного стресса в результате воздействия загрязнения атмосферного воздуха, причин возникновения и механизмов развития экологозависимых заболеваний, разработкой методологических подходов к профилактике нарушений здоровья в результате действия патогенных факторов окружающей среды. Материалы диссертации могут быть включены в лекционный курс и практические занятия для студентов, ординаторов и аспирантов, проводимых на кафедрах патологической физиологии, клеточной биологии, гигиены и экологии.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 9 рисунками. Работа содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования и их обсуждение, выводы и список литературы, включающий 47 отечественных и 124 зарубежных источника. Структура и содержание диссертационной работы имеют внутреннее единство и подчинены достижению поставленной цели – установлению *in vitro* особенностей ответной реакции альвеолярных макрофагов крыс линии Вистар на воздействие твердых взвешенных частиц

различной дисперсности по состоянию окислительно-восстановительных процессов; выделению биоиндикаторов токсического повреждения клеток.

Во введении обоснована актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования, показана научная новизна, описаны личный вклад автора, апробация основных результатов на научно-практических конференциях различных уровней, представлено их внедрение.

В первой главе (литературный обзор) представлены современные взгляды по проблеме диссертационного исследования. Данные зарубежных и отечественных исследователей свидетельствуют о влиянии загрязненного твердыми взвешенными частицами атмосферного воздуха на здоровье населения, описаны свойства частиц, их патогенность при вдыхании, роль альвеолярных макрофагов в распознавании и обезвреживании микрочастиц. Рассмотрены прооксидантное повреждающее действие ТВЧ и тиолдисульфидные антиоксидантные процессы клеточной защиты.

Вторая глава содержит исчерпывающее описание материалов и использованных в исследовании методов. Дана подробная характеристика методам экспериментальных исследований, в том числе получение культуры клеток и проведение нагрузочных тестов, и лабораторных методов для комплексного определения показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты. Для статистической обработки полученных данных автором применены адекватные современные статистические методы анализа.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Представлены данные изучения фракционного состава твердых взвешенных частиц приземного слоя атмосферного воздуха в двух районах г. Владивостока с различным уровнем техногенного прессинга. Дана характеристика процессов пероксидации и антиоксидантной защиты на клеточно-молекулярном уровне, проведено сравнение ответной реакции альвеолярных макрофагов на воздействие микрочастиц различной дисперсности и качественного состава. Полученные результаты полностью отвечают поставленной цели исследования.

Глава четвертая полностью посвящена анализу и обсуждению полученных результатов, в конце главы дано краткое заключение. Выводы соответствуют цели диссертационного исследования и дают ответ на поставленные задачи, логически проистекают из полученных результатов, аргументированы и точно сформулированы. Работа выполнена на высоком методическом уровне, основные результаты объективны и достоверны, представлена целостно и логично, имеет существенную научную новизну и практическую значимость.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её цель, задачи, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту. Оформление автореферата соответствует требованиям.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Барсковой Л.С. соответствует двум пунктам области исследований паспорта специальности 14.03.03 «патологическая физиология» (медицинские науки): п.2 «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний»; п.7 «Изучение механизмов развития заболеваний при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов; исследование роли хронобиологической составляющей в динамике патологических процессов и защитно-приспособительных реакций».

#### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 31 печатной работе, из них в 11 статьях (5 статей в изданиях, рекомендованных



Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России, в том числе 1 статья индексируется в международных базах цитирований WoS и Scopus, 1 статья – в Scopus). Получено 4 свидетельства о государственной регистрации патентных продуктов, опубликовано 3 информационно-методических пособия.

При анализе диссертации Барсковой Л.С. принципиальных замечаний и вопросов не возникло.

**Заключение о соответствии диссертации критериям,  
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Барсковой Людмилы Сергеевны по теме «Патофизиологические механизмы нарушения прооксидантно-антиоксидантных процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Вистар при воздействии твердых взвешенных частиц различной дисперсности», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – изучение молекулярных механизмов развития окислительного стресса, индуцированного воздействием твердых частиц различной дисперсности, что имеет важное значение для медицины, а именно патологической физиологии. Диссертация полностью соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 01.10.2018, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751), а ее автор, Барскова Людмила Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры Патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 05 марта 2021 года)

Заведующий кафедрой Патологической физиологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Осиков Михаил Владимирович

МП гербовая печать



Подпись д.м.н., профессора Осикова М.В. заверена:\*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России); 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Телефон: приемная ректора (351) 232-73-71. Адрес электронной почты: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru). Официальный сайт организации: <http://www.chelsma.ru>.

Личный e-mail: [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

Личный телефон 8919-122-3799