

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Косаревой Полины Владимировны, на диссертационную работу Кытиковой Оксаны Юрьевны «Патофизиологические механизмы и биоокислительная регуляция хронического воспаления у лиц старших возрастных групп», 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из распространенных хронических воспалительных возраст-ассоциированных заболеваний в мире, характеризующимся неуклонным снижением качества жизни больных при прогрессирующем увеличении частоты смертности. Несмотря на успехи современной медицины в диагностике и лечении данного заболевания, предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности при ХОБЛ по-прежнему не удастся, что определяет актуальность поиска новых механизмов хронического воспаления, в частности, у больных старших возрастных групп на ранних стадиях заболевания.

Оппонируемая диссертационная работа посвящена выявлению патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции. Сложность реализации программ восстановительного лечения у больных ХОБЛ старшего возраста обусловлена не только гетерогенностью и системностью заболевания в целом, но и различной степенью выраженности влияния стадий заболевания на качество жизни больных разных возрастных групп, формированием полиморбидности и полипрагмазии у лиц старших возрастных групп. Несмотря на активное применение озонотерапии в клинической практике, до настоящего времени не сформировано научное обоснование ряда методик, режимов дозирования, не установлены фактические соотношения экспозиция–ответ и профиль безопасности озона при хроническом воспалении, в том числе, у лиц старших возрастных групп. Это определяет несомненную актуальность диссертационного исследования, выполненного Кытиковой О.Ю.

Научная новизна основных выводов и результатов

Результаты исследования оригинальны и отличаются научной новизной основных выводов и результатов. Установлено, что при старении и ХОБЛ

наблюдаются нарушения иммунологической реактивности и окислительно-восстановительного гомеостаза, свидетельствующие о развитии хронического вялотекущего воспаления. Важный вклад в понимание патофизиологических закономерностей хронического воспаления при ХОБЛ и старении вносят полученные данные об увеличении уровня окислительного повреждения геномного аппарата клеток в условиях выявленных нарушений иммунорезистентности. К числу новых данных следует отнести научное обоснование направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших групп, направленное на снижение степени выраженности дестабилизации генома. Впервые в условиях *in vitro* и *in vivo* проведена оценка генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона у больных ХОБЛ. Кытиковой О.Ю. установлено, что изменение уровня 8-гидрокси-дезоксигуанозина под действием низкой концентрации медицинского озона опосредовано развитием адаптивного ответа за счет повышения антиоксидантной активности. Получены новые данные о том, что использование низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии позволяет эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса у больных ХОБЛ старших возрастных групп.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационной работы Кытиковой О.Ю. обладают высокой теоретической и практической значимостью. Они вносят существенный вклад в изучение патофизиологии хронического воспаления у гериатрических больных ХОБЛ и биологического действия медицинского озона. Полученные данные указывают на то, что нарушение иммунорезистентности и нестабильность генома являются взаимозависимыми проявлениями хронического воспаления у лиц старших возрастных групп, и управление интенсивностью окислительных процессов позволит снизить степень выраженности дестабилизации генома. Получены новые фундаментальные данные о том, что применение медицинского озона сопровождается контролируемым окислительным повреждением генома. Эти данные имеют существенную значимость, так как в связи с этим, в диссертационном исследовании получены и представлены новые знания о безопасности и эффективности использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии у больных ХОБЛ старшего возраста. В работе корректно использован комплекс общеклинических, функциональных, биохимических, иммунологических и экспериментальных методов исследования. Полученные в исследовании данные имеют несомненную практическую значимость и отражены в разработанных методиках озонотерапии «Способ реабилитации больных с ХОБЛ старших возрастных групп», «Способ восстановительного лечения больных с ХОБЛ зрелого возраста», а также представлены в медицинских технологиях «Дифференцированное применение озонотерапии в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью

легких», «Озонотерапия в реабилитации больных ХОБЛ старших возрастных групп», практическом руководстве «Озонотерапия – технология здоровья и долголетия» и пособии для врачей «Озонотерапия при заболеваниях органов дыхания». Перспективность дальнейшего изучения выявленных автором особенностей функционирования иммуннометаболических систем у больных ХОБЛ старших возрастных групп заключается в разработке новых схем лечения, направленных на терапию множественной возрастзависимой хронической патологии по единому патогенетическому принципу.

Новизна и практическая значимость полученных результатов свидетельствует о ценности диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершённости, замечания по оформлению работы

Диссертационное исследование Кытиковой О.Ю. построено по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, рекомендаций практическому здравоохранению, перспектив дальнейшей разработки, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы из 400 источников (200 отечественных и 200 зарубежных авторов). Объем рукописи составляет 255 страниц компьютерного текста, иллюстрирован 49 таблицами и 62 рисунками. Материал диссертационной работы хорошо и логично изложен.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала, включающем 232 пациента, и корректной статистической обработкой полученных данных. В работе использован адекватный комплекс современных, информативных и широко апробированных методов исследования, соответствующих цели и задачам представленной работы. В целом, диссертационное исследование соответствует критерию внутреннего единства. Исследование является актуальным, современным и четко спланированным.

Во «Введении» диссертантом обоснованы актуальность и цель исследования, задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, приведены данные об апробации и внедрении результатов работы в практику.

В обзоре литературы подробно освещены современные взгляды отечественных и зарубежных ученых на механизмы развития и методы регуляции хронического воспаления у лиц старших возрастных групп.

В главе «Материал и методы исследования» дана характеристика контингента лиц, включенных в исследование и описаны примененные в работе общеклинические, функциональные, биохимические, иммунологические, экспериментальные и статистические методы исследования. Методическое обеспечение соответствует поставленным задачам. Методы подробно изложены и могут быть легко воспроизводимы.

В главе «Результаты исследований» излагаются основные результаты, полученные автором. Глава включает в себя семь подглав, в которых отражены результаты изучения патофизиологических механизмов хронического

воспаления, дано патофизиологическое обоснование безопасности и эффективности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.

В главе «Обсуждение результатов» диссертантом проведен анализ собственных результатов исследований и их сопоставление с современными научными данными, опубликованными в доступных отечественных и зарубежных литературных источниках. Диссертация согласуется с опубликованными клинико-экспериментальными данными.

Выводы научно обоснованы и корректны, логично соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации актуальны и изложены в четком соответствии с полученными результатами. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Основные положения работы были представлены на научных и научно-практических конференциях, конгрессах, съездах, симпозиумах регионального, всероссийского и международного уровней. По теме диссертации соискатель имеет 2 опубликованные монографии, 67 статей (19 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов исследований), 2 патента на изобретение, пособие для врачей, практическое руководство и 2 медицинские технологии.

Автореферат диссертационной работы Кытиковой О.Ю. полностью отражает основные положения диссертации, соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Вопросы:

1. Чем объясняется повышение уровня сывороточного иммуноглобулина класса IgA у здоровых лиц старших возрастных групп? Модуляцией иммунной системы персистирующими вирусными инфекциями?
2. Какие из вирусных инфекций наиболее часты у лиц пожилого и старческого возраста?
3. Согласно представленным данным, Вы не подтвердили существующее мнение об отсутствии изменения уровня CD₄⁺ лимфоцитов или повышении числа CD₃⁺, CD₄⁺ лимфоцитов у больных ХОБЛ. С чем может быть связано отсутствие этих изменений у рассматриваемого Вами контингента?

Замечание:

1. Вывод «2» целесообразно разделить на два самостоятельных вывода.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации рекомендовано использовать на этапах восстановительного лечения пациентов старших возрастных групп с заболеваниями легких в условиях стационара, дневного стационара, отделений реабилитации лечебно-профилактических учреждений, центрах геронтологии, включать в разработку модульных программ реабилитации пульмонологических больных, включать в учебный процесс профильных кафедр ВУЗов, при обучении студентов, ординаторов и аспирантов по

направлению фундаментальной медицины – патологическая физиология и клинической медицины - пульмонология, восстановительная медицина.

Заключение:

Таким образом, диссертационное исследование Кытиковой Оксаны Юрьевны «Патофизиологические механизмы и биоокислительная регуляция хронического воспаления у лиц старших возрастных групп» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения в области изучения патофизиологических механизмов хронического воспаления у лиц старших возрастных групп и научного обоснования методологии их биоокислительной регуляции, совокупность которых можно квалифицировать, как новое крупное достижение, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842., а ее автор заслуживает ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

П.В. Косарева

«10» апреля 2018 г.

ул. Букирева, 15, г. Пермь, 614990

Тел: +7 (342) 239-64-35

Эл. почта: info@psu.ru

Сайт: <http://www.psu.ru/>

Подпись д-ра мед. наук, профессора

П.В. Косаревой заверяю
начальник отдела кадров



А.Э. Шикалов

«10» апреля 2018 г.