

## 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 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**

Теоретические и практические аспекты изучения патофизиологических закономерностей хронического воспаления имеет несомненную актуальность в связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы, обусловленной, с одной стороны, широкой распространенностью хронических заболеваний легких, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в условиях прогрессирующего старения населения, с другой стороны, наличием необходимости проведения фундаментальных исследований с целью изучения механизмов хронизации воспаления и поиска оптимальной тактики лечения, направленной на повышение качества жизни гериатрических больных.

Представленное диссертационное исследование посвящено решению важной медико-социальной проблемы: выявлению патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп

для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции. Особенно актуальна разработка методик восстановительного лечения больных с ХОБЛ с преимущественным использованием физиотерапевтических методов, в частности озонотерапии, что обусловлено ее множественными биологическим эффектами, узким спектром противопоказаний и побочных эффектов. В этом аспекте работа несомненно актуальна, так как посвящена контролю безопасности и эффективности применения озонотерапии в гериатрии на основании оценки потенциального генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Диссертационное исследование соответствует медицинской отрасли науки, выполнялось в рамках основного научного плана НИР 041 № гос. Регистрации 01201352123 «Механизмы иммуно-метаболической регуляции системной воспалительной реакции при хронических заболеваниях органов дыхания» в соответствии с государственным заданием.

#### **Научная новизна основных выводов и результатов.**

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационного исследования Кытиковой О.Ю. заключается в выявлении нарушений иммунологической реактивности и окислительно-восстановительного гомеостаза при старении и ХОБЛ, свидетельствующих о развитии хронического вялотекущего воспаления. Продемонстрированы новые данные о патофизиологических закономерностях хронического воспаления при ХОБЛ и старении и выявлено новое, общее патогенетическое звено, обусловленное увеличением уровня окислительного повреждения геномного аппарата клеток в условиях нарушений иммунорезистентности. Впервые дано научное обоснование направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших групп с целью снижения выраженности дестабилизации генома. Впервые проведена оценка генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона у лиц старших возрастных групп в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Установлено, что изменение уровня 8-гидрокси-дезоксигуанозина под действием низкой концентрации медицинского озона опосредовано развитием адаптивного ответа, в основе реализации которого лежит повышение антиоксидантной активности. Продемонстрировано, что биоокислительная терапия позволяет эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса у больных ХОБЛ старших возрастных групп за счет использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом.

Использованные в работе высокоинформативные методы исследования, уровень статистической обработки материала, выполненный адекватным способом с использованием пакета современной компьютерной программы, приоритетность результатов, подтвержденная Патентом РФ, позволяют считать новизну исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обоснованными.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В диссертационном исследовании Кытиковой О.Ю. изучены закономерности, расширяющие современные представления о патофизиологических механизмах развития хронического воспаления у гериатрических больных и механизмах действия медицинского озона. Результативно использован комплекс общеклинических, функциональных, биохимических, иммунологических и экспериментальных методов исследования. Изложены доказательства, что нарушение иммунорезистентности, дисбаланс липорегуляторных процессов и нестабильность генома являются важными, взаимозависимыми патофизиологическими механизмами хронического воспаления у больных и здоровых лиц старших возрастных групп. Доказана необходимость управления интенсивностью окислительных процессов у больных старших возрастных групп с целью снижения выраженности дестабилизации генома. Установлено, что применение озонотерапии сопровождается контролируемым окислительным повреждением генома. Получены новые

знания о безопасности и эффективности использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии у больных старшего возраста.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методики озонотерапии: Патент 2569760 Российской Федерации «Способ реабилитации больных с ХОБЛ старших возрастных групп», Патент 2596507 Российской Федерации «Способ восстановительного лечения больных с ХОБЛ зрелого возраста». Разработаны и внедрены в практику медицинские технологии «Дифференцированное применение озонотерапии в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких», «Озонотерапия в реабилитации больных ХОБЛ старших возрастных групп»; пособие для врачей «Озонотерапия при заболеваниях органов дыхания»; практическое руководство «Озонотерапия – технология здоровья и долголетия».

Проведенные Кытиковой О.Ю. исследования открывают перспективы дальнейшего изучения установленных особенностей функционирования иммуннометаболических систем стареющего организма в условиях хронического течения болезни для разработки новых лечебно–профилактических программ, направленных на терапию множественной хронической патологии у лиц старшего возраста по единому патогенетическому принципу.

### **Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершенности**

Результаты клинического и экспериментального этапов диссертационного исследования Кытиковой О.Ю. 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 правомерны и 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.

Диссертационная работа хорошо структурирована, изложена на 255 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 62 рисунками. Структура работы 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, включающего 400 источников (200 отечественных и 200 зарубежных авторов).

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность исследования, степень разработанности проблемы, формулирует цели, задачи работы, ее теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, методологию и методы исследования, личное участие автора.

В обзоре литературы изложены современные представления о механизмах развития и методах регуляции хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. Для всесторонней характеристики состояния проблемы автор оценивает итоги крупных многоцентровых проспективных исследований и анализирует перспективы еще незавершенных. Из отечественных и зарубежных литературных данных Кытиковой О.Ю. проанализирован и ряд нерешенных проблем, касающихся механизмов

хронического воспаления и подходов к их коррекции. Констатировано отсутствие научных исследований по оценке генотоксического и геномнотективного эффекта различных доз медицинского озона.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны группы пациентов (232 человека), включенных в исследование, перечислены и достаточно подробно охарактеризованы примененные клинико-функциональные, биохимические, иммунологические, экспериментальные и статистические методы обработки материала. В соответствии с поставленными задачами исследование состояло из двух этапов. В рамках клинического этапа были изучены патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. Экспериментальный этап (*in vitro* и *in vivo*) был направлен на оценку безопасности применения различных концентраций медицинского озона и обоснование режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии для коррекции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших возрастных групп. Постановка всех исследований продумана, последовательна и логична. Достоверность результатов исследования определяется достаточным материалом, полученным в ходе обследования, который проанализирован с использованием адекватных методов статистической обработки.

Глава «Результаты исследований» включала в себя семь подглав, отражающих фундаментальные результаты диссертационной работы Кытиковой О.Ю. Ею изучены и проанализированы функциональное состояние системы иммунитета и ПОЛ-АОЗ у здоровых лиц разных возрастных групп и интегративные взаимоотношения между этими системами. Было сделано заключение, что изменения функционирования и кооперации систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ свидетельствует о дисрегуляции компенсаторно-приспособительных реакций при старении, что служит фактором риска, предопределяя повышенную чувствительность к повреждающим воздействиям.



Далее автор представила клиническую характеристику больных ХОБЛ и результаты анализа состояния систем иммунитета и ПОЛ-АОЗ у этой категории пациентов. Полученные данные позволили существенно дополнить и детализировать патофизиологические механизмы хронического воспаления у больных ХОБЛ старшего возраста. Проведено патофизиологическое обоснование безопасности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп. Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности и целесообразности проведения озонотерапии у больных ХОБЛ стабильного течения как зрелого, так и старшего возраста при наибольшей эффективности и безопасности применения низкой концентрации медицинского озона в группе больных старшего возраста.

Представленные научно-практические результаты исследования доказывают патофизиологическое обоснование безопасности и эффективности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп, где систематизированные автором результаты позволили провести обоснование выбора режима дозирования и длительности курса озонотерапии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.

В главе «Обсуждение результатов» автором проанализированы полученные результаты в соответствии с уже имеющимися в настоящее время научными фактами. В целом можно заключить, что в результате проделанной научной работы цель исследования достигнута, а сделанные выводы и заключения соответствуют поставленным задачам. Достоверность исследований базируется на методической адекватности подхода к решению сформулированных задач и корректном проведением статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют представленному в диссертации материалу и представляются весьма весомыми и взвешенными. Выводы и

практические рекомендации изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

Исследование является актуальным, современным, хорошо спланированным и выполненным. Содержание диссертации написано хорошим литературным языком, в логической последовательности и обладает завершенностью.

Автореферат диссертации О.Ю. Кытиковой выполнен в соответствии с требованиями ВАК, содержит все необходимые разделы, материал его хорошо адаптирован для удобства восприятия, 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 престижных научных форумах, в том числе федерального и международного уровня.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 2 монографии, 67 статей (18 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов исследований). Получено 2 Патента РФ на изобретение, опубликовано пособие для врачей, практическое руководство и 2 медицинские технологии.

#### **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. В качестве вопросов для дискуссии и конкретизации практических рекомендаций хотелось бы уточнить следующее:

1. Почему для рандомизации групп больных по возрасту была выбрана периодизация онтогенеза В.Н. Нагорного, а не возрастная классификация ВОЗ?
2. На основании каких данных Вы определяете необходимость выделения больных старших возрастных групп в отдельную группу, требующую



новой стратегии в осуществлении подходов к их лечению?

3. Чем обоснован выбор построения корреляционных плеяд Терентьева при информационно-аналитической обработке материала? На сколько выбранный метод позволяет объективно представить зависимость изучаемых систем?
4. Что входит в понятие биоокислительные методы, используемые в клинической практике, каковы преимущества выбранного метода озонотерапии?
5. Каковы перспективы дальнейших фундаментальных исследований и внедрения результатов вашей научной работы?

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследований взаимодействия биохимических и иммунных процессов при ХОБЛ могут быть использованы для совершенствования методов диагностики течения заболевания. Патогенетическое обоснование применения биоокислительной терапии с учетом длительности курса и режимов дозирования у больных ХОБЛ старшего возраста рекомендуется использовать при разработке лечебно-профилактических программ с использованием озонотерапии для коррекции нарушений иммунорезистентности, повышения эффективности восстановительного лечения и качества жизни гериатрических больных. Результаты и выводы диссертации целесообразно включать в учебные программы для студентов, аспирантов, клинических ординаторов, при подготовке специалистов соответствующего профиля.

### **Заключение:**

Таким образом, диссертация Кытиковой Оксаны Юрьевны «Патофизиологические механизмы и биоокислительная регуляция хронического воспаления у лиц старших возрастных групп» является научно-квалификационной работой, в которой установлены новые иммуно-метаболические механизмы хронического воспаления при ХОБЛ и старении и разработаны принципы биоокислительной регуляции нарушений

иммунорезистентности у лиц старших групп, что вносит существенный вклад в теорию хронического воспаления и соответствует требованиям, предъявляемым 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. N 842, а автор диссертационного исследования Кытикова Оксана Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

**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](mailto:markev2010@mail.ru)

Сайт: [www.tgmu.ru](http://www.tgmu.ru)

« 04 » апреля 2018г.

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



 Елена Викторовна Просекова

« 06 » апреля 2018г