

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сазоновой Елены Николаевны, 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 учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Демографическое старение является основной тенденцией современности: прогнозируется, что в 2050 году количество лиц старше 60 лет в мире составит более 2 миллиардов человек. В России лица старше 60 лет составляют более 20% от общего количества населения.

Естественное старение организма может рассматриваться как следствие возрастного ослабления иммунной защиты с одновременным развитием хронической воспалительной реакции. Особенностью такой воспалительной реакции является ослабление ее защитных компонентов с одновременным нарастанием деструктивного эффекта. Одним из наиболее распространенных видов воспалительной патологии в старшей возрастной группе является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Распространенность ХОБЛ составляет до 34% среди мужчин старше 65 лет и до 15% у женщин этой же возрастной группы. Столь широкое распространение патологии определяет высокую актуальность и медико-социальную значимость научных исследований механизмов развития ХОБЛ, ее неуклонно прогрессирующего характера и патогенетически обоснованных способов лечения.

Особенностью гериатрической фармакотерапии является полипрагмазия из-за большого количества видов сопутствующей патологии, в сочетании с сниженной способностью к биотрансформации и экскреции лекарственных препаратов у лиц пожилого возраста. Отсюда нарастающий интерес геронтологов к физиотерапевтическим, подчас нетрадиционным, методам лечебного воздействия. Использование автором диссертационной работы озонотерапии для лечения ХОБЛ у пациентов старших возрастных групп придает исследованию особую актуальность. Озонотерапия «знаменита», с одной стороны, широким спектром патологий, при которых заявлено о позитивном влиянии озона; с другой стороны, явным дефицитом достоверных, с точки зрения доказательной медицины, сведений о характере

эффектов озонотерапии. В настоящее время отсутствует доказательная база к применению различных режимов дозирования медицинского озона, не обоснованы подходы к применению метода в гериатрической пульмонологии, не разработаны безопасные, оптимальные терапевтические дозировки, частота процедур и длительность курса лечения, что определило необходимость проведения данного исследования.

Таким образом, актуальность настоящей диссертационной работы определяется необходимостью изучения патофизиологических закономерностей хронического воспаления у больных ХОБЛ старшего возраста для разработки научно обоснованных подходов направленной биоокислительной регуляции, контролю безопасности и эффективности применения озонотерапии.

Научная новизна основных выводов и результатов

Полученные диссертантом данные вносят новые сведения в патогенез хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. Автором установлены особенности иммунологической реактивности и процессов свободнорадикального окисления при старении и ХОБЛ, проведен детальный анализ внутрисистемных и межсистемных связей системы иммунитета и системы ПОЛ-АОЗ. Получены новые данные, детализирующие патофизиологические закономерности хронического воспаления при старении. Показано, что в условиях нарушений иммунорезистентности организма при ХОБЛ и старении, наблюдается увеличение уровня окислительного повреждения геномного аппарата клеток.

Полученные результаты позволили дать научное обоснование направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунорезистентности у больных ХОБЛ старших групп для снижения степени выраженности дестабилизации генома. Диссертантом впервые проведена оценка генотоксического эффекта различных режимов дозирования медицинского озона у лиц старших возрастных групп в условиях *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что биоокислительная терапия позволяет снижать окислительные изменения ДНК у больных ХОБЛ старших возрастных групп за счет использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в том, что диссертанту с помощью современных иммунологических и биохимических методов, а также благодаря широкому спектру статистических подходов к обработке экспериментальных и клинических данных, удалось установить закономерности изменения иммунологического статуса лиц зрелого и старшего возраста, в том числе при ХОБЛ; выявить взаимодействия систем иммунитета и свободнорадикального окисления в возрастном аспекте; проанализировать внутрисистемные и межсистемные связи важнейших гомеостатических систем организма.

В работе автором изложены современные подходы к теории физиологического и патологического старения организма человека, роли иммуновоспаления в развитии и прогрессировании возрастных изменений, раскрыты механизмы взаимодействия иммунной системы и системы свободнорадикального окисления.

Важное теоретическое значение имеют данные об окислительном повреждении ДНК у лиц пожилого возраста, в том числе, в сравнительном аспекте между условно здоровыми лицами и при хронической воспалительной патологии, каковой является ХОБЛ. Полученные данные расширяют имеющиеся представления о патофизиологии хронического воспаления у гериатрических больных.

Полученные в диссертации результаты имеют практическую значимость, поскольку убедительно доказывают возможность применения озонотерапии в гериатрической пульмонологии. Доказана эффективность озонотерапии у пожилых пациентов с ХОБЛ, выявлены наиболее безопасные режимы и дозировки использования озона в виде введения озон-кислородно-газовой смеси в физиологический раствор для внутривенного введения.

Результатом обширного исследования стала разработка и внедрение в практическое здравоохранение методик озонотерапии: Пат. 2569760. Рос. Фед. «Способ реабилитации больных с ХОБЛ старших возрастных групп», Пат. 2596507. Рос. Фед. «Способ восстановительного лечения больных с ХОБЛ зрелого возраста»; создании медицинских технологий, пособия для врачей и практического руководства.

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

Диссертационная работа изложена на 255 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 62 рисунками. Структура работы соответствует общепринятому шаблону и 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, из них 200 отечественных и 200 зарубежных авторов.

В работе использованы современные, информативные и апробированные методы исследования, соответствующие поставленным в диссертации цели и задачам. Спектр применяемых методов исследования, объем материала и корректная статистическая обработка полученных данных является достаточным условием для того, чтобы считать сформулированные выводы адекватными с точки зрения доказательной медицины.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность и новизну исследования, формулирует цель, задачи работы и представляет основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы диссертантом дана характеристика существующих научных взглядов на механизмы хронического воспаления и методы их регуляции. Раскрыты нерешенные проблемы и детально проанализированы пути и возможные перспективы их решения.

В главе «Материал и методы исследования» дана характеристика обследуемого контингента, охарактеризованы примененные методы исследования. Подробно и наглядно раскрыта этапность исследования, соответствующая поставленным в работе задачам. В рамках клинического этапа были изучены патофизиологические механизмы хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. Экспериментальный этап был направлен на оценку безопасности применения различных концентраций медицинского озона и обоснование режима дозирования и длительности курса биоокислительной терапии у больных ХОБЛ старшего возраста.

В следующей главе «Результаты исследований», автор приводит основные результаты работы, которые подробно отражены в семи подглавах.

В главе «Обсуждение результатов» автор проанализировал полученные в работе результаты и соотнес их с имеющимися в настоящее время отечественными и зарубежными данными.

Выводы хорошо и доказательно сформулированы, логичны и не вызывают сомнения в справедливости и обоснованности. Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации согласуются с полученными результатами. Практические рекомендации четко сформулированы и конкретны.

В работах, опубликованных соискателем, достаточно полно отражены материалы диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно включать в лечебный процесс лечебно-профилактических учреждений, в учебные программы для студентов, аспирантов, клинических ординаторов и практических врачей.

При анализе работы возникли некоторые замечания:

1) В «Результатах исследования» анализируется показатель общей антиокислительной активности - АОА. Вместе с тем, в разделе «Материалы и методы» этот показатель не обозначен. По-видимому, это общий антиоксидантный статус (TAS) (стр. 66).

2) На рисунках 1-3 (стр. 73), отражающих отличие показателей МДА, АОА и их соотношения, показано перекрытие доверительных интервалов, в то время как в тексте указано на высокодостоверные отличия. На других рисунках (диаграммах) диссертации доверительные интервалы не указаны и отсутствуют знаки достоверности изменений, что затрудняет восприятие материала.

3) Многие показатели приведены в относительных величинах; при этом, из-за отсутствия указания на ошибку показателя, трудно оценить достоверность отличий.

4) Автор широко использует корреляционный анализ, однако крайне редко указывает на статистическую достоверность полученных коэффициентов корреляции.

5) В работе имеются технические ошибки: например, нарушена нумерация таблиц: таблица 25 находится между таблицами 22 и 23.

Следует отметить, что высказанные замечания носят в наибольшей степени технический характер, не затрагивают сути работы и не снижают общего положительного впечатления об объеме и глубине выполненного исследования.

Исследование вызывает интерес высокой степенью актуальности проблемы и при прочтении работы возникают следующие вопросы:

1) Насколько «контролируемым» и безопасным является окислительное повреждение генома при использовании озонотерапии у пожилых пациентов? Не может ли это привести к соматическим мутациям и, в условиях возрастной иммуносупрессии с снижением активности эффекторных лимфоцитов клеточного иммунитета, к канцерогенезу?

2) В чем, по мнению автора, причина отсутствия активации свободнорадикального окисления (отсутствие изменений уровня МДА) при ХОБЛ у лиц старших возрастных групп?

Кроме того, выбранное направление исследований, несомненно, требует дальнейшей разработки и в качестве предложений по развитию темы хочется отметить следующее:

1) Существенный интерес может представлять анализ цитокинового статуса пациентов старших возрастных групп, имеющих хронические воспалительные процессы. В обзоре автор указывает на разновидности процесса старения «воспалительного» и «антивоспалительного». Представляется, что дифференцировка этих видов воспаления может быть проведена по преобладанию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В свою очередь, определение типа старения, вероятно, может помочь в подборе наиболее оптимальных схем биоокислительной терапии.

2) Автор справедливо отмечает, что развитию ХОБЛ у обследованных больных могло способствовать проживание в условиях муссонного климата Дальневосточного региона. Было бы интересно в дальнейших работах данной тематики провести сравнительный анализ распространенности и возрастных особенностей течения ХОБЛ в других, климатически отличающихся регионах.

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 на основании выполненных автором

исследований разработаны теоретические положения, 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. N 842, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

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

 Е.Н. Сазонова

«16» апреле 2018 г

Адрес: 680020, г. Хабаровск, ул. Блюхера 14, кв. 167

Тел: +7-924-206-34-63

Эл. почта: sazen@mail.ru

Подпись д-ра мед. наук Е.Н. Сазоновой *заверяю*

Начальник управления кадрами ДВГМУ

 Е.А.Шишмакова

«16» апреля 2018 г

