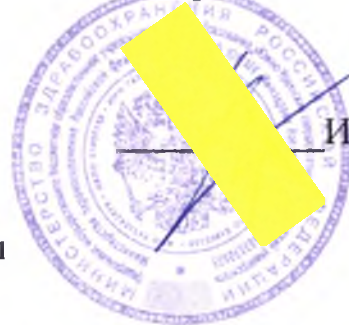




МИНЗДРАВ РОССИИ
 Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования «Южно-Уральский
 государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации
 (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
 Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
 тел.: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

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор



И.А. Волчегорский

9 марта 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Кытиковой Оксаны Юрьевны на тему: «Патофизиологические механизмы и биоокислительная регуляция хронического воспаления у лиц старших возрастных групп» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Представленное диссертационное исследование Оксаны Юрьевны Кытиковой посвящено выявлению патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) для разработки научно обоснованных подходов их направленной биоокислительной регуляции и коррекции.

Распространенность ХОБЛ в условиях демографического старения населения представляет серьезную медико-социальную проблему мирового уровня, решение которой направлено на разработку методов эффективного лечения и повышения качества жизни гериатрических больных. Несмотря на активное изучение иммунных механизмов патогенеза ХОБЛ и стандартизацию подходов к методам диагностики, профилактики и лечения данного заболевания, предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности у больных по-прежнему не

удается, что определяет актуальность изучения и поиска новых механизмов инициации и прогрессирования хронического воспаления, в частности, у больных старших возрастных групп на ранних стадиях заболевания. В последние годы в патогенезе ХОБЛ и старения, наряду с нарушениями иммунологической реактивности, пристальное внимание отводится окислительным повреждениям ДНК, которые могут играть не только важную роль в хронизации и прогрессировании воспаления, но и являться мишенью для направленной биоокислительной регуляции медицинским озоном.

В связи с этим, исследования, направленные на выявление патофизиологических закономерностей хронического воспаления у лиц старших возрастных групп и патогенетическое обоснование биоокислительной регуляции и методов коррекции нарушений иммунологической реактивности у больных ХОБЛ старшего возраста, безусловно, целесообразны, а актуальность темы представленной диссертационной работы не вызывает сомнения.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа являлась самостоятельным фрагментом плановой научно-исследовательской работы Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (№ государственной регистрации 01201352123).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна проведенного исследования заключается в том, что установлены нарушения иммунологической реактивности и окислительно-восстановительного гомеостаза, редокс-статуса при старении и ХОБЛ стабильного течения, имеющие значение в патогенезе хронического вялотекущего воспаления. На основе оценки интегративных взаимоотношений системы иммунобиологического надзора и показателей системы ПОЛ (перекисное окисление липидов)–АОЗ

(антиокислительная защита) получены новые данные о патофизиологических закономерностях хронического воспаления при ХОБЛ и старении. Выявлено новое, общее патогенетическое звено хронического воспаления при ХОБЛ и старении, обусловленное увеличением уровня окислительного повреждения геномного аппарата клеток в условиях изменений иммунологической реактивности.

Впервые дано научное патогенетическое обоснование направленной биоокислительной регуляции нарушений иммунологической реактивности 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. Впервые показано, что назначение биоокислительной терапии больным ХОБЛ старших возрастных групп позволяет эффективно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса за счет использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В диссертации с использованием комплекса общеклинических, функциональных, биохимических, иммунологических и экспериментальных методов исследования доказаны закономерности, расширяющие современные представления о патофизиологических механизмах развития хронического воспаления у гериатрических больных, а также механизмах действия медицинского озона при хроническом воспалении. Изложены доказательства, что нарушение иммунологической реактивности, дисбаланс липорегуляторных процессов и нестабильность генома являются важными, взаимозависимыми патофизиологическими механизмами хронического воспаления у больных и здоровых лиц старших возрастных групп. Определены особенности

иммунологической реактивности у больных ХОБЛ старшего возраста. 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, что обуславливает необходимость подбора режима дозирования и длительности курса лечения в соответствии с адаптационными резервами организма. В результате экспериментальных исследований получены новые знания о безопасности и эффективности использования низкой концентрации медицинского озона в сочетании с пролонгированным курсом озонотерапии у больных старшего возраста. Результаты исследований по взаимодействию патохимических и иммунных процессов при ХОБЛ могут быть использованы для совершенствования методов диагностики, оптимизации лечения и профилактики хронического течения заболевания.

Разработаны методики озонотерапии с учетом длительности курса и режимов дозирования для коррекции иммунорезистентности, повышения эффективности восстановительного лечения и качества жизни гериатрических больных. Методики внедрены в лечебный процесс санаториев и лечебно–профилактических учреждений Приморского края, включены в лекционный материал для аспирантов, клинических ординаторов Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. Получено 2 патента на изобретение, опубликовано пособие для врачей, практическое руководство и 2 медицинские технологии. Полученные в диссертационном исследовании результаты имеют значимость для развития медицинской науки, так как решают проблему оптимизации восстановительного лечения гериатрических больных с ХОБЛ посредством разработки методики озонотерапии на основе патогенетического обоснования ее безопасности и эффективности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе лечебно–профилактических, санаторно-курортных учреждений, в лекционном материале для студентов,

аспирантов, клинических ординаторов, врачей, проходящих курсы повышения квалификации и сертификационные циклы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Степень достоверности результатов определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием современных лабораторных методов исследования и сертифицированного оборудования, обработки полученных данных адекватными поставленным задачам методами статистического анализа. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими данными. Идея работы базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Использовано сравнение авторских и ранее полученных данных. Установлено качественное или количественное совпадение авторских результатов с результатами независимых источников по данной тематике. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью цели, выводов и поставленных задач. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

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

Диссертационная работа Кытиковой О.Ю. построена по традиционному плану, изложена на 255 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 62 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка цитируемой литературы, включающего 400 источников (200 отечественных и 200 зарубежных авторов).

Во введении отражены актуальность и степень разработанности избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, гипотеза исследования, отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Задачи соответствуют поставленной цели. Представлены сведения об апробации результатов и личном участии автора.

В главе «Обзор литературы» представлены современные представления о механизмах развития и методах регуляции хронического воспаления у лиц старших возрастных групп. В частности, представлены сведения о роли системы иммунобиологического надзора и свободно-радикального окисления в патогенезе хронического воспаления и адаптационной реорганизации при старении организма, а также о роли окислительного стресса и изменений иммунного статуса в патогенезе хронического воспаления при ХОБЛ. Проведен анализ литературных данных о биоокислительной регуляции хронического воспаления у лиц старших возрастных групп, в том числе при ХОБЛ и использовании этих данных для разработки современных подходов к коррекции регуляторных систем гомеостаза с применением биоокислительной терапии.

В главе «Материалы и методы исследования» достаточно подробно описаны организация и дизайн исследования, возрастная и половая характеристика обследуемого контингента больных ХОБЛ, дана характеристика объектов экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, а также стандартной терапии и экспериментальной озонотерапии. В полном объеме указаны общеклинические, клинико-инструментальные (в том числе оценка качества жизни и функциональные методы), биохимические, иммунологические методы исследования и методы информационно-аналитической обработки материала, оценка адаптационных реакций и уровней реактивности, использованные в диссертации. В целом, диссертация выполнена на современном методическом уровне с применением широкого спектра высокоинформативных современных методов исследования.

В главе «Результаты исследования» представлены характеристика и интегративные взаимоотношения функционального состояния системы иммунобиологического надзора, адаптационного потенциала и процессов свободно-

радикального окисления у здоровых лиц, у больных ХОБЛ зрелого возраста, у больных ХОБЛ старших возрастных групп. Проведен анализ патофизиологических механизмов хронического воспаления у лиц старших возрастных групп, в том числе особенности функционирования и интегративные взаимоотношения между системой иммунобиологического надзора и процессами свободно-радикального окисления, в том числе представлены данные об окислительном повреждении ДНК у лиц старших возрастных групп. Отдельный раздел посвящен патофизиологическому обоснованию безопасности применения биоокислительной терапии у больных ХОБЛ зрелого возраста и старших возрастных групп с анализом динамики показателей свободно-радикального окисления и маркера окислительного повреждения ДНК, качества жизни больных ХОБЛ в условиях применения различных режимов дозирования медицинского озона и с обоснованием выбора режима дозирования и длительности курса озонотерапии.

В главе «Обсуждение полученных результатов» резюмированы полученные результаты, приведен их критический анализ и связь с данными литературы по изучаемой проблеме, представлены конкретные результаты, полученные в рамках выполнения каждой из поставленных задач диссертационного исследования, и концептуальная схема патогенеза биоокислительной регуляции хронического воспаления.

В главе «Заключение» автор проводит анализ полученных данных и их обсуждение, демонстрирует научную компетентность, эрудицию и способность к теоретическим обобщениям.

Десять выводов и четыре практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов и отражают решение поставленных задач.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации автор имеет 75 опубликованных научных работ, из них 2 монографии, 67 статей, в том числе 19 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов исследований, получены 2 патента на изобретение РФ и 2 медицинские технологии, опубликовано пособие для врачей, практическое руководство.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Кытиковой О.Ю. нет. Тем не менее, отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым задать уточняющие вопросы.

1. Какие причинно-следственные связи и порочные круги отражают обнаруженные ассоциативные взаимоотношения между показателями системы иммунобиологического надзора и показателями свободно-радикального окисления у лиц старших возрастных групп, в том числе при ХОБЛ?
2. Каков механизм иммунорегуляторного действия биоокислительной терапии с использованием озона при ХОБЛ у больных старших возрастных групп?
3. Поясните, как осуществлялся поиск и аккумуляция пациентов с ХОБЛ 1 ст. тяжести вне обострения зрелого возраста - 22-35 лет (мужчины) и 21-35 лет (женщины)?

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 содержится решение актуальной научной проблемы – установление новых механизмов патогенеза хронического воспаления у лиц старших возрастных групп и с патогенетических позиций обоснование применения озонотерапии на восстановительном этапе лечения гериатрических больных с хронической обструктивной болезнью легких, что имеет важное значение для медицины, а

именно патологической физиологии и соответствует критериям, которым должна отвечать диссертация на соискание учёной степени доктора наук, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утверждённым постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсуждён на совместном заседании кафедры Патологической физиологии и кафедры Терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 21 от 9 марта 2018 г.)

Заведующий кафедрой Патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Осиков М.В.

Заведующая кафедрой Терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Игнатова Г.Л.

Служебный адрес:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092

e-mail: prof.osikov@yandex.ru

тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, моб. тел +79191223799 (Осиков М.В.)

Факс: (351) 232-74-82

Подпись

Осикова М.В. и Игнатовой Г.Л. заверяю

