

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Поповичевой Александры Николаевны "Онтогенетические особенности гемостаза, реологии и окислительного метаболизма крови в норме и при патологии (на примере воспалительных заболеваний кишечника)", представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных

Актуальность темы. Известно, что транспорт кислорода и других газов, а также всего спектра веществ необходимых для метаболизма клеток является скоординированной функцией крови, зависящей от адекватной работы системы её микроциркуляции (Мчедlishvili Г.И., 2002; Gurkan U.A., 2021). Текучесть крови на уровне микрососудов (в зоне, где осуществляется газообмен) определяется эритроцитами за счет реологических свойств – агрегации и деформируемости (Miranda M. et al., 2016). Изучение системы микроциркуляции на разных возрастных стадиях онтогенеза является актуальным направлением в возрастной физиологии, позволяющим выявлять закономерности формирования микроциркуляторного русла в пространстве и особенности его функционирования, а также определять условия эффективной адаптации микрокровотока. Особое значение приобретает оценка функционирования системы микроциркуляции у лиц обоих полов в пубертатный и постпубертатный период. Это обусловлено тем, что подростковый период определяется важнейшим биологическим фактором – половым созреванием с его сложной гормональной регуляцией, характеризующейся активными дифференцированными процессами и сопровождающейся несбалансированностью формирования различных отделов микроциркуляторного русла (Бабошина Н.В., 2017). Это важно и в юношеском возрасте, так как на данном этапе завершается морфофункциональное созревание организма (Жмеренецкий К.В. с соавт., 2021). Необходимо отметить единичность данных литературы по изучению

реологических свойств крови как основного звена микроциркуляции в процессе роста и развития человека (Андреева А.А. с соавт., 2014; Филатова О.В. с соавт., 2015).

Свободнорадикальное окисление (СРО) и генерация активных форм кислорода (АФК) – процессы, свойственные метаболизму любых живых организмов (Huang M.Z, Li J.Y., 2020). АФК образуются в ходе нормального аэробного дыхания митохондрий, аутоокисления катехоламинов, в реакциях детоксикации ксенобиотиков, биосинтеза биологически важных молекул и др. АФК являются сигнальными агентами необходимыми для реализации важнейших физиологических и метаболических процессов в организме, таких как обмен веществ и его регуляция, аккумуляция и биотрансформация энергии, ферментативный катализ, передача информации, экспрессия генов, деление клеток, неспецифический иммунитет (Piacenza L., Trujillo M., Radi R., 2019). Обеспечение баланса между производством АФК и устранением их избытка осуществляется антиоксидантной системой защиты организма (АОС) [Martusevich A.K. et al., 2022]. Таким образом, процессы окисления различных субстратов и антиоксидантной защиты оказывают разностороннее влияние на клеточный и тканевой метаболизм и являются его неотъемлемой частью. Показатели про- и антиоксидантного баланса крови закономерно отражают метаболическую активность на различных возрастных этапах роста и развития человека (Timar A. et al., 2019; Katti K. et al., 2022).

Воздействие АФК на мембраны клеток, в частности эритроцитов, играют значительную роль в определении их реологических свойств. Однако взаимосвязь гемореологических параметров и процессов СРО липидов и белков компонентов крови в различные периоды онтогенеза человека не изучена. Именно этим проблемам и посвящена диссертационная работа Поповичевой А.Н.

Приведенные сведения позволяют утверждать, что проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной, а успешное решение

её позволит предложить инновационные подходы в возрастной физиологии, физиологии крови, свободнорадикальной биомедицине и гастроэнтерологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором диссертационного исследования в его основу положены результаты исследования, проведенного с использованием крови 132 практически здоровых людей и 149 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (представлены болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом). Как здоровые лица, так и пациенты были разбиты на 4 группы по возрасту (5-6, 7-11, 12-17 и 18-25 лет), причем из общей группы пациентов выделена подгруппа больных, получавших двухнедельный курс процедур гипербарической оксигенации (суммарно 10 процедур). Последующие критическая обработка и статистический анализ полученных результатов позволили диссертанту сформулировать соответствующие выводы и дать конкретные практические рекомендации. Следует отметить, что дизайн исследования демонстрирует осведомленность автора в вопросах, связанных с современным состоянием рассматриваемой проблемы и используемыми в настоящее время методологическим и методическим аппаратом.

В главе "Обзор литературы" тщательно и разносторонне анализируются классические и современные представления о различных физиологически значимых физико-химических свойствах крови с акцентом на параметры реологии, гемостаза и окислительного метаболизма. В рамках данного раздела работы диссертантом приведена общая характеристика гемореологии изучаемой биологической жидкости, а также ее особенности в различные возрастные периоды. Отдельное внимание уделено протеканию свободнорадикальных процессов в крови и функционированию контролирующих их ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем с учётом онтогенетического аспекта. Отмечена важность взаимодействия между гемореологическими свойствами и окислительным

метаболизмом крови, в том числе – в условиях различных патологических состояний (в частности, при воспалительных заболеваниях кишечника). В целом, обзор написан достаточно хорошим языком, основан на критическом анализе значительного количества как отечественной, так и иностранной профильной литературы.

В главе, посвященной описанию материалов и методов исследования, соискателем раскрыт общий объем исследования (281 человек, из которых 132 были практически здоровыми, а 149 имели болезнь Крона или неспецифический язвенный колит). Представлена возрастная структура каждой из этих групп, включавшая 4 подгруппы (диапазоны 5-6 лет, 7-11 лет 12-17 лет и 18-25 лет). Приведено подробное описание совокупности лабораторных методов исследования функционально-метаболических параметров гомеостаза крови. Важно подчеркнуть, что ряд устройств для оценки гемореологических характеристик крови и технологий их использования были созданы совместно с соискателем, что подтверждено тремя патентами на изобретения. Это дало возможность более полно раскрыть возрастные особенности трансформации гемоциркуляторных параметров форменных элементов крови в норме и при патологическом гомеостазе (на примере воспалительных заболеваний кишечника). В целом, диссертантом освоены и успешно применены разноплановые методы изучения состояния системы крови.

Изложению результатов собственных изысканий посвящена третья глава работы, включающие ряд последовательно излагаемых подпунктов, из текста которых можно получить информацию обо всех проведенных автором исследованиях. Данную главу можно условно подразделить на 3 раздела, причем первый и второй из них по единому алгоритму раскрывают сопряженное возрастное становление реологии крови, гемостаза и окислительного метаболизма биожидкости у практически здоровых людей и лиц с патологическим вариантом гомеостаза (в форме болезни Крона или неспецифического язвенного колита, относящихся к одной наднозологической единице – воспалительным заболеваниям кишечника) соответственно.

Результаты, представленные в этих разделах, позволяют получить полноценное представление о постепенном, нелинейном процессе стабилизации физико-химических параметров крови в онтогенезе, вплоть до взрослого состояния. Важно подчеркнуть, что в условиях патологии данное сопряжение оказывается существенно более жестким, что, по-видимому, обусловлено встраиванием этих механизмов в патогенез заболевания, тогда как в норме имеет место большая степень свободы, обеспечивающая значительные адаптационные резервы крови к различным внешним воздействиям. В последней части третьей главы автор на примере одного из вариантов терапии воспалительных заболеваний кишечника (курс процедур гипербарической оксигенации) наглядно показывает, что вызванное этими процедурами улучшение гемореологических, гематологических и метаболических показателей крови сопровождается снижением количества значимых корреляций между ними и, следовательно, снижением «жесткости» их патогенетической связанности. Это можно рассматривать как положительную, направленную на повышение адаптивных возможностей организма тенденцию. Данный взгляд на полученные автором результаты прослеживается в самостоятельной главе, посвященной их обсуждению.

Обоснованность результатов, полученных автором, подтверждается согласованными с ними выводами (5 пунктов), количественно и качественно раскрывающими сформулированные задачи.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. Для этого использовали лицензионную программу Statistica 6.0. Таким образом, достоверность данных исследования не вызывает сомнений.

Список использованной литературы, пронумерованный в алфавитном порядке, содержит 458 наименований источников, среди которых 307 принадлежат иностранным авторам.

Оценка новизны и достоверности результатов. Новизна полученных в диссертации научных результатов не вызывает сомнения. Диссертантом впервые выдвинут и экспериментально обоснован тезис о существенных

возрастных особенностях показателей гемореологии, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, качественных и количественных характеристик эритроцитов и тромбоцитов, а также интенсивности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности плазмы крови и эритроцитов. Принципиальной новизной обладают сведения о сопряжении реологических свойств крови с показателями ее про- и антиоксидантной активности у здоровых и имеющих патологический вариант гомеостаза людей. Выявлено, что число взаимосвязей различных свойств крови прогрессивно нарастает с увеличением возраста, причем их количество максимально у взрослых людей, что свидетельствует о постепенном становлении данного сопряжения в онтогенезе. При этом в случае наличия хронической патологии (на примере воспалительных заболеваний кишечника) трансформация гомеостаза, включающая нарушения реологических свойств крови, изменения функций тромбоцитов и гемостаза, сопряженные со сдвигами окислительного метаболизма, обеспечивает значительное усиление сопряжения гемореологии и окислительного метаболизма крови у лиц различных возрастных групп. Важно, что применение гипербарической оксигенации при воспалительных заболеваниях кишечника способствует частичному восстановлению физиологического гомеостаза крови.

Можно согласиться с автором в том, что результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, позволяют существенно дополнить представления о свойствах и функционировании клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), определяющих работу системы ее микроциркуляции в целом и на разных возрастных этапах развития организма. При этом исследование динамики изменения функциональных свойств клеток крови и ее окислительного метаболизма при ВЗК, а также изучение их взаимосвязей способствует более глубокому пониманию особенностей патологического (воспалительного) процесса в онтогенезе и позволяет предложить способы нормализации выявленных нарушений. Всё это может открыть новые направления в гастроэнтерологии и эфферентной терапии.

В целом, результаты, полученные автором, являются новым научным достижением в возрастной физиологии, физиологии крови, а также свободнорадикальной биомедицине, создающим базис для развития существующих и формирования новых медицинских технологий лечения пострадавших с воспалительными заболеваниями кишечника.

Основные результаты диссертации опубликованы в 33 печатных работах, среди которых 15 – в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 13 – в изданиях, индексируемых международными базами цитирования Web of Science и Scopus), 15 – в иных изданиях и материалах конференций различного уровня, получено 3 патента на изобретение.

Вопросы по диссертационной работе:

1. Каков механизм саногенетического действия гипербарической оксигенации?

2. Практически все примененные методы исследования, кроме гематологических, выполнены на достаточно эксклюзивном оборудовании или путем реализации особых методов. Могут ли какие-то из использованных Вами лабораторных методов выступать в качестве рутинных и/или экспресс-тестов в оценке состояния пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника?


3. Какое влияние может оказывать курс гипербарической оксигенации на сопряжение изучаемых параметров гомеостаза крови?

4. Имеются в научной литературе данные о влиянии оксида азота и его метаболитов на реологические свойства крови, особенно эритроцитов?

Следует отметить, что текст диссертации и автореферата содержат ряд орфографических и пунктуационных ошибки, однако необходимо признать, что отмеченные замечания не снижают качество исследований, не влияют на главные теоретические выводы и практические результаты.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Заключение. Кандидатская диссертация Поповичевой Александры Николаевны "Онтогенетические особенности гемостаза, реологии и окислительного метаболизма крови в норме и при патологии (на примере воспалительных заболеваний кишечника)" представляет собой самостоятельное исследование и законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научном уровне, в которой содержатся существенные новые результаты для возрастной физиологии и физиологии крови. Работа соответствует пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года в редакции Постановления Правительства РФ №1690 от 26.09.2022 г., а сам автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов
Института клинической кардиологии им. академика А.Л. Мясникова,
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор
биологических наук  Шумаев Константин Борисович

(Адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А, тел. 8-495-150-44-19, e-mail:
info@cardioweb.ru)

Подпись Шумаева К.Б. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович