



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского
Минздрава России)

Б. Казачья ул., д.112, г. Саратов, 410012

тел.: (8452) 66-97-00, 51-15-32

факс: (8452) 51-15-34

E-mail: meduniv@sgmu.ru

<http://www.sgmur.ru>

ОКПО 01963503 ОГРН 1026402664903

ИНН/КПП 6452006471/645201001

30.10.2019 № *13/1696*

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского

Минздрава России,

А.С. Федонников



«30» октября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Бардоновой Людмилы Андреевны на тему «Роль изменения морфофункциональной характеристики клеток межпозвонкового диска и продукции ими межклеточного матрикса под влиянием цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонкового диска», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Бардоновой Людмилы Андреевны выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и является актуальным в теоретическом и практическом плане исследованием.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, вертеброневрологические поражения, среди которых преобладают дегенеративно-дистрофические процессы межпозвонкового диска (МПД), по распространённости занимают третье место и уступают только патологии

сердечно-сосудистой системы и онкологическим заболеваниям, причем наиболее часто клинические проявления в виде болевого синдрома манифестируют в период активной трудовой деятельности. Дегенеративно-дистрофические процессы МПД представляют собой глобальную медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности, недостаточного понимания механизмов патогенеза дегенерации МПД и недостаточной эффективности существующих в настоящее время алгоритмов терапии. Особое значение в дегенеративном процессе МПД отводится влиянию воспаления, однако остаются не до конца изученными механизмы влияния провоспалительных цитокинов на метаболизм и питание клеток МПД. В тоже время важное значение отводится изучению экспрессии цитокинов, которые способны влиять на баланс синтеза и распада внеклеточного матрикса, в частности, белков надсемейства трансформирующего фактора роста- β .

Диссертационное исследование, выполненное Л.А. Бардоновой, посвящено актуальной задаче патологической физиологии – изучению изменения катаболической и анаболической активности клеток неповрежденных и дегенерированных МПД под влиянием провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических факторов роста в эксперименте.

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

Диссертационное исследование Л.А. Бардоновой характеризуется высоким уровнем новизны. На основании полученных результатов в диссертации определены особенности распределения коэффициента диффузии в пульпозном ядре, переднем и заднем отделах фиброзного кольца, а также замыкательной пластинке и установлена взаимосвязь между диффузионным транспортом растворенных веществ в МПД человека и микроструктурной организацией его внеклеточного матрикса.

Определены количественные показатели продукции цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12p70, продукции лактата, гликозаминогликанов неповрежденными и дегенерированными клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца при культивировании их с макрофагоподобными клетками. Впервые объективно установлены патогенетические механизмы влияния провоспалительных цитокинов на изменения потребности в питательных веществах клетками МПД. Выявлены морфологические изменения дегенерированных и неповрежденных клеток МПД в трехмерной модели при сокультивировании с макрофагоподобными клетками линии ТНР-1, соответствующие таковым в дегенерированном диске человека.

В эксперименте диссертантом впервые проведена оценка изменений пролиферативной активности и нутритивного статуса клеток МПД под влиянием костных морфогенетических белков-2, -7 и -14. Установлено, что указанные факторы роста в целом не оказывают выраженного влияния ни на пролиферацию, ни на потребление глюкозы, продукцию лактата изучаемыми клетками. В то же время они положительно влияют на усиление продукции компонентов межклеточного матрикса и позволяют определить перспективные технологии профилактики и лечения дегенерации МПД.

Автором разработаны оригинальные концептуальные схемы патогенеза дегенерации МПД и саногенеза данной патологии с использованием КМБ-2, -7 и -14.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов в диссертации

Результаты исследования расширяют и углубляют представления о влиянии микроструктуры и клеточного состава различных отделов МПД на показатели транспорта веществ, а также о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза дегенеративного процесса МПД, в частности о влиянии различных провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических протеинов-2, -7, -14 на регуляцию потребления питательных веществ клетками МПД *in vitro*. Количественные расчеты утилизации глюкозы и продукции лактата клетками МПД могут быть

использованы в дальнейшем для моделирования процессов его дегенерации и регенерации. Полученные результаты экспериментально обосновывают механизмы регенеративной терапии МПД.

Все вышесказанное обуславливает высокую практическую и теоретическую значимость выполненного диссертационного исследования. Полученные фундаментальные знания могут служить основой для разработки новых методов клеточной терапии и технологий регенерации МПД.

Структура и содержание работы

Диссертация Бардоновой Л.А. является научно-квалификационной работой, обладает логическим единством и содержит новые научные результаты и положения. Область проведенного диссертационного исследования полностью соответствует научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, включающего 20 отечественных и 234 зарубежных источников, проиллюстрирована 5 таблицами и 34 рисунками.

Во введении автор аргументированно отмечает актуальность выбранной темы исследования. В обзоре литературы исчерпывающе раскрыты особенности строения и биологии МПД и существующие представления по состоянию вопроса этиологии, патогенеза дегенерации МПД. Особое внимание уделено описанию известных данных о роли воспаления в этом процессе, а также подходов к попыткам регенерации МПД и перспективах применения для этого костных морфогенетических белков. Следует заметить, что в обзор включены основополагающие работы отечественных и зарубежных авторов, изданные в течение последних 10 лет. На основании анализа литературы Л.А. Бардонова сформулировала цель своего исследования, которая была конкретизирована в 6 задачах.

Глава «Материал и методы исследования» написана с оптимальной детализацией методов исследования, содержит характеристику исследованного клинического и аутопсийного материала, описание методик

исследования диффузионного транспорта и микроструктуры МПД. В данной главе представлено подробное описание методик экспериментов на клеточных культурах МПД. Диссертантом проведено исследование влияния провоспалительных цитокинов на клетки МПД путем сокультивирования их с активированными макрофагоподобными клетками линии ТНР-1, а также исследование влияния костных морфогенетических белков-2, -7 и -14. Объем методов исследования, методы статистического анализа полно обоснованы, что дает основание считать их адекватными для решения конкретных задач, поставленных в данной работе.

Глава 3 посвящена изложению результатов собственных исследований. В ней автор в соответствии с поставленными целью и задачами логично изложил полученные данные с последующим их обсуждением.

В разделе 3.1. изложены результаты исследования МПД с применением метода диффузионно-взвешенного МРТ. Определение коэффициентов диффузии позволило объективно охарактеризовать диффузию в МПД на тканевом уровне и выявить корреляции данного показателя с ранними морфологическими и ультраструктурными признаками дегенеративно-дистрофического поражения МПД.

В разделе 3.2. «Исследование влияния провоспалительных цитокинов на клетки МПД» автор на модели *in vitro* установил потенциал значительного увеличения метаболизма клеток МПД под действием провоспалительных цитокинов в условиях достаточной доступности глюкозы путем активации гликолиза. Выявленное снижение уровня продукции гликозаминогликанов клетками МПД под воздействием провоспалительных цитокинов, по мнению автора, может вносить значительный вклад в изменение баланса синтеза и распада межклеточного матрикса и способствовать прогрессированию макроскопически наблюдаемых признаков дегенерации. На этой же модели сокультивирования автор аргументировано показывает, что провоспалительные цитокины вызывают выраженные морфологические изменения клеток МПД в трехмерной культуре, характерные дегенерированному МПД.

В разделе 3.3. автор приходит к выводу об отсутствии влияния костных морфогенетических белков на нутритивный статус клеток МПД, что в сочетании со стимулирующим эффектом в отношении недегенерированных клеток на синтез гликозаминогликанов позволяет рассматривать КМБ как перспективную терапию на ранних стадиях дегенерации МПД или поддерживающую терапию совместно с имплантацией клеток.

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации. Оформление работы соответствует требованиям ВАК. Стиль изложения материала отличается высоконучным подходом, полноценно и качественно передает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, неврологии и нейрохирургии, а также в научных исследованиях, посвященных изучению патофизиологии МПД и разработки новых схем профилактики и лечения дегенеративного процесса в МПД.

Материалы работы используются в учебном процессе на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедре физиологии и психофизиологии ФГБОУ ВО ИГУ Минздрава России, травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и на курсах усовершенствования практических врачей.

Печатные работы, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных научных работах

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из которых 8 статей – в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации,

рекомендованных для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 10 – в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Список публикаций в полной мере отражает основные положения диссертации.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, вместе с тем в ходе изучения диссертации возник ряд вопросов, обсуждение которых может стать темой научной дискуссии в ходе публичной защиты:

1. Чем обоснован выбор изучаемых костных морфогенетических белков -2,-7 и-14, в то время как данная группа насчитывает 20 видов?
2. Ограничивается ли механизм влияния активированных клеток линии ТНР-1 на клетки МПД при сокультивировании только провоспалительными цитокинами?

Заключение

Диссертация Бардоновой Людмилы Андреевны на тему «Роль изменения морфофункциональной характеристики клеток межпозвонкового диска и продукции ими межклеточного матрикса под влиянием цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонкового диска», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, содержится решение научной задачи по исследованию изменений морфофункциональной характеристики клеток неповрежденных и дегенерированных МПД под воздействием провоспалительных цитокинов и костных морфогенетических факторов роста в эксперименте для определения механизмов патогенеза дегенерации МПД.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа соответствует

требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.16, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры патологической физиологии имени академика А. А. Богомольца Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения, протокол заседания № 11 от 29 октября 2019 года.

Зав. кафедрой патологической физиологии
им. академика А.А. Богомольца
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
доктор медицинских наук (научная специальность 14.03.03 – Патологическая физиология), доцент
Г.А. Афанасьева

Профессор кафедры патологической физиологии
им. академика А.А. Богомольца
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
доктор медицинских наук (научная специальность 14.03.03 – Патологическая физиология), профессор
В.В. Моррисон

410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Телефон: (8452)-27-33-70, (8452)-66-97-00. Эл. адрес: meduniv@sgmu.ru

Подписи Г.А. Афанасьевой, В.В. Моррисона заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Липатова Татьяна Евгеньевна