

Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства научных организаций России по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 19 декабря 2017 г. № 95

О присуждении Золотницкой Валентине Петровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Нарушения легочного кровообращения при хронической обструктивной патологии легких» по специальности 14.03.03 - патологическая физиология принята к защите 18 сентября 2017 г., протокол № 84 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО по адресу: 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Золотницкая Валентина Петровна, 01.01.1968 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Микроциркуляторные расстройства в малом круге кровообращения при различных формах тромбоэмболии легочной артерии (экспериментальное и клиничко-рентгенологическое исследование)» защитила в 1996 году, в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН.

Работает старшим научным сотрудником отдела хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант - доктор медицинских наук Власов Тимур Дмитриевич, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Александрова Нина Павловна – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, заведующая лабораторией физиологии дыхания, заместитель директора.
2. Тюрин Игорь Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии.
3. Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного пульмонолога Министерства обороны Российской Федерации, профессор 1 кафедры (терапии и усовершенствования врачей), дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отзыве, подписанном Савиным Игорем Борисовичем, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником, Виноградовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, главным научным сотрудником, Соколовичем Евгением Георгиевичем, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе и утвержденным директором ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Яблонским Петром Казимировичем, указали, что диссертация является законченной самостоятельной в рамках поставленных задач научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические и практические положения, совокупность, которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в области патофизиологии.

По теме диссертации опубликовано 36 статей в отечественных и зарубежных журналах входящих в список ВАК РФ, большинство из которых индексируется базами Scopus и Web of Science, 47 тезисов докладов на Российских и международных научно-практических конференциях и конгрессах, получено 2 патента на изобретение, 2 Новых медицинских технологии, 1 программа ЭВМ.

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Золотницкая, В.П. Определение нарушений кровообращения в легких у крыс при моделировании хронической обструктивной болезни/ Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Федин А.Н., Кузубова Н.А., Власов Т.Д. // Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова.-2012.-№2 (98)- С.182-189.
2. Золотницкая, В.П. Методика перфузионной сцинтиграфии для диагностики нарушений кровообращения в легких у крыс при моделировании заболеваний // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2013.- Том 156, № 9.- С. 385-388.

3. Золотницкая, В.П. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом/ Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. // Пульмонология.- 2015.- Т.25, №5.- С.157-162.
4. Кузубова, Н.А. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия/ Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П., Двораковская И.В., Федин А.Н., Титова О.Н. //Пульмонология. – 2012. – Вып. 4. – С.71-77.
5. Двораковская, И.В. Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких/ Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Нутфуллина Г.М., Лебедева Е.С.,Кузубова Н.А. // Пульмонология.- 2015.-№ 25 (2).-С. 157-162.
6. Золотницкая, В.П. Значение лучевой диагностики в исследовании легочной перфузии у больных ХОБЛ/ Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2007. -Т. 6. № 3.-С.34-38.
7. Золотницкая, В.П. Клинико-экспериментальные параллели в оценке нарушений кровообращения при хронической обструктивной патологии легких / Золотницкая В.П., Лебедева Е.С., Амосов В.И., Шумилов А.А. // Russian Electronic Journal of Radiology.- 2013.-Том3, №3.-С.19-27.
8. Амосов, В.И. Лучевые методы в диагностике осложнений хронической обструктивной болезни легких/ Амосов И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. //Лучевая диагностика и терапия.- 2010. -№ 2.- С. 37-39.
9. Золотницкая, В.П. Диагностика артериовенозного шунтирования крови в легких методом перфузионной сцинтиграфии в клинике и эксперименте // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2011.-№4 (40).- С.49-54.
10. Кузубова, Н. А. Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений в малом круге кровообращения при формировании хронической обструктивной болезни легких (экспериментальное исследование). / Кузубова

Н. А., Лебедева Е. С., Золотницкая В. П., Федин А. Н., Титова О. Н. Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. -2012. -Вып. 1. -С. 206–213.

11. Амосов, В.И. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких/ Амосов В.И., Золотницкая В.П. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад И.П. Павлова.- 2012.-Т19,№3.- С 55-58.

12. Лукина, О.В. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов/ Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П., Бугаев С.С., Горбунков С.Д. // Лучевая диагностика и терапия.- 2013.-№4.- С.88-94.

13. Амосов, В.И. Морфофункциональные изменения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Лукина О.В. //Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2015.-Том 5, №1.- С.35-44.

14. Амосов, В.И. Роль методов лучевой диагностики в раннем выявлении поражений легких при ревматоидном артрите/ Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Нестерович И.И., Мошнина Ю.Е., Ночевная К.В., Амосова Н.А. //Лучевая диагностика и терапия.- 2015.-№1(6).- С.46-55.

15. Золотницкая, В.П. Особенности нарушений микроциркуляции в легких у больных гистиоцитозом Х при разных вариантах нарушений функции внешнего дыхания/ Золотницкая В.П., Амосов В.И., Дзадзуа Д.В. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2016. -№ 3 (59).- С. 30-35.

16. Титова, О. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами α 1-антитрипсина/ Титова О. Н., Кузубова Н. А., Золотницкая В. П., Суркова Е.

А., Первакова М.Ю., Волчков В. А. //Пульмонология. -2017.-Том 27, № 1.- С.29-36.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Новицкого В.В., академика РАН, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки России, профессора кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
2. Порядина Г.В., член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, почетного профессора, профессора кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России;
3. Тернового С.К., академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой лучевой диагностики и терапии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова;
4. Лишманова Ю.Б., член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, руководителя научного направления НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
5. Брындиной И.Г., доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой патофизиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России;
6. Каде А.Х., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
7. Васильева А.Ю., член-корр. РАН, заслуженного деятеля науки РФ, лауреата премии правительства РФ в области науки и техники, и образования, доктора медицинских наук, профессора, генерального директора ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»;
8. Дергилева А.П., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

9. Герасимовой-Мейгал Л.И., доктора медицинских наук, профессора кафедры физиологии человека и животных, патофизиологии и гистологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России;

10. Орловой Г.П., доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких НКЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России;

11. Молоткова О.В., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

12. Николаева В.И., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;

13. Еникеева Д.А., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Все отзывы положительные, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработана научная концепция** о влиянии нарушений регуляции сосудистого тонуса легочной артерии, а также перфузионных дисфункций на развитие и прогрессирование бронхообструктивных заболеваний легких; **предложена оригинальная научная гипотеза**, объясняющая развитие перфузионной дыхательной недостаточности независимо от этиологии бронхообструктивного заболевания; **доказаны** закономерности формирования основных типов изменения микроциркуляции в легких верхне-долевой, нижне-долевой и

диффузный; **установлено**, что формирование типовых изменений микроциркуляции в легких коррелирует с уровнем различных эндотелиальных маркеров в крови, что имеет диагностическое значение при обструктивных заболеваниях легких; **выявлены** механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии при развитии бронхообструктивной патологии легких, связанные с формированием локальных зон повышенного кровотока в структурно неизменной легочной паренхиме и шунтированием крови; **показано**, что тромбоз мелких ветвей легочной артерии или «thrombosis-in-situ» имеют важное значение в развитии и прогрессировании хронической бронхиальной обструкции, являясь не только причиной ухудшения состояния больных, но и способствуя прогрессированию эмфизематозных изменений в легких; **доказано**, что применение препаратов с эндотелиотропным действием (сулодексид и розувастатин) способствует улучшению легочного кровотока и снижению выраженности воспаления в легочной ткани; **предложены** новые подходы к определению нарушений микроциркуляции на раннем этапе развития патологического процесса, в оценке степени дефицита перфузии, расчете объема шунтируемой крови и выявлении коморбидных состояний с использованием новых радионуклидных технологий и способов их обработки; **установлено**, что на самом раннем этапе развития заболевания нарушается функция эндотелия, а с прогрессированием процесса присоединяется нарушение эндотелий-независимой вазодилатации сосудов легочной артерии; **доказано**, что нарушения тонуса сосудов системы легочной артерии, связано с недостаточным дилатационным ответом, при сохранении механизмов вазоконстрикции, а в последствии и со структурными изменениями; **введены новые трактовки**, вносящие коррективы в существующие представления о роли перфузионных нарушений в развитии бронхообструктивных заболеваний легких.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказано** преобладание в начальной стадии развития бронхообструктивной патологии

нарушений микроциркуляции над структурными изменениями в паренхиме легких, свидетельствующее о превалировании дыхательной недостаточности перфузионного типа; **применительно к проблематике диссертации результативно использованы** современные методы лучевой диагностики (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография), методы для определения функционального состояния легких (ФВД, бодиплетизмография), для определения состояния сердца (ЭХО-КГ), иммунологические методы исследования; **раскрыты** функциональные, структурные, хронологические аспекты формирования бронхообструктивной патологии легких; **раскрыты** функциональные и структурные аспекты роли провоспалительного цитокина IL-17 и хемокина MCP-1 в обострении хронической обструктивной болезни легких; **изучены** закономерности появления локальных зон гиперперфузии, их связи с дефицитом микроциркуляции и давлением в легочной артерии и их прогностическом значении в течении заболевания и **изложены** результаты воздействия на сосудистые изменения в легких у экспериментальных животных и у больных препаратов с эндотелиотропным действием; **проведена модернизация** способов обработки результатов радионуклидных методов исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **определены** основные мишени для воздействия на сосудистые нарушения, с использованием препаратов с эндотелиотропным действием в зависимости от сформировавшегося типового нарушения легочного кровообращения; а использование оригинальных способов обработки результатов исследований радионуклидных методов исследования позволяет выявить нарушения микроциркуляции на раннем этапе развития патологического процесса, оценить степень дефицита перфузии и объема шунтируемой крови, а также выявлению коморбидных состояний у больных с хронической бронхообструктивной патологией легких; **создана** модель хронической обструктивной патологии легких, позволяющая исследовать изменения тонуса сосудов системы легочной

артерии, состояние кровообращения и структурных изменений в паренхиме легких на разных этапах развития болезни; а также для тестирования фармакологических препаратов предназначенных для восстановления эндотелиальной регуляторной функции и микроциркуляции в легких; **предложено** использование результатов данной работы в лечебной практике для создания новых подходов к терапии хронической обструктивной болезни легких; **разработаны** новые способы обработки и применения лучевых методов диагностики для выявления и оценки изменений кровообращения и структурных изменений в легких, что востребовано в практической медицине, а также в образовательной деятельности, при подготовке курсов по патологической физиологии, рентгенорадиологии и пульмонологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты **экспериментальной** части работы получены на сертифицированном оборудовании, при использовании современных, адекватных методов исследования, включая радиологические, электрофизиологические, морфологические и морфометрические методы исследования и биоинформационного анализа; **теория** о влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие перфузионной недостаточности у высших млекопитающих и человека построена на проверяемых данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; **идея** способности препаратов с эндотелиотропным действием восстанавливать поврежденный эндотелий легочной артерии и увеличивать микроциркуляцию в легких базируется на анализе собственных результатов и современных данных литературы; **установлено** качественное и количественное соответствие ряда полученных автором результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные адекватные методики сбора и обработки исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: в выработке концепции и

планировании экспериментов, проведении комплекса клинико-лабораторных и лучевых методов исследования у больных, в сборе и анализе литературы по соответствующей тематике, разработке оптимальных методических подходов, проведении экспериментальных и клинических исследований и получении исходных данных, статистической обработке полученных результатов, их анализе и интерпретации, подготовке публикаций и апробации результатов на российских и международных конференциях.

На заседании 19 декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Золотницкой В.П. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 14 докторов наук (8 д.б.н. и 6 д.м.н.) по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За – 24, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., доцент

Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.б.н., доцент

Алешина Г.М.

19.12.2017 г.

Подпись Шамова О.В.; Алешин Г.М.
 Удостоверяется
 Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЭМ»



С.А. Чернов