

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Салмаси Жеана Мустафаевича, на диссертацию Агеевой Анны Алексеевны «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность избранной темы.

Ежегодно в результате термической травмы гибнет или получают стойкую утрату трудоспособности огромное количество людей. По данным ВОЗ около 11 млн человек нуждаются в медицинской помощи после ожогов.

Важнейшим звеном патогенеза ожоговой болезни является расширение зоны вторичной альтерации в месте термической травмы и прогрессирование воспаления. Параллельно нарастают проявления ответа острой фазы, приводящие к нарушению метаболизма и способствующих поражению внутренних органов.

Несмотря на значительные достижения в лечении ожогов, применение пересадки кожи, стволовых клеток и др. методов медленное заживление, присоединение инфекции и образование патологических рубцов приводят к удлинению сроков госпитализации, физическим дефектам, снижению качества жизни.

Терапевтические стратегии при локальном воздействии на ожоговую рану направлены на модуляцию гемостаза, воспалительных реакций, ускорение эпителизации и заживление раны. Мелатонин являясь мультитропным, полифункциональным эндогенным регулятором гомеостаза на всех этапах онтогенеза, проявляющим антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие свойства, определяющие его широкий терапевтический потенциал. В настоящее время в РФ отсутствуют зарегистрированные лекарственные формы мелатонина для применения при ожогах кожи.

В связи с вышеизложенным, не остается сомнений, что диссертационная работа А.А. Агеевой на тему «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)» является своевременной и актуальной, как с фундаментальных позиций для уточнения патогенеза поражения при термической травме,

так и с прикладных в аспекте разработки, обоснования применения новых подходов в терапии ожогов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В работе грамотно обоснованы научные положения диссертационной работы. Автор выполнил научное исследование на 301 крысе линии Wistar. На всех сроках наблюдения животным производилась оценка клинических, гематологических, иммунологических, биохимических и морфологических параметров.

План исследования соответствует Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Результаты исследования иллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц. Научная обоснованность положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается проведенными с помощью современных адекватных методов статистических корректным анализом фактического материала.

Сформулированные соискателем задачи соответствуют цели исследования, а выводы полностью отражают решение поставленных задач. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые теоретические закономерности, установленные автором. Обоснованность положений, выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из актуальности разрабатываемой проблемы, построении исследования на известных, проверяемых фактах, достаточный объем исследований, адекватной оценке и интерпретации полученных результатов. Выводы грамотно сформулированы и адекватны цели, задачам исследования, вытекают из полученных автором материалов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом проведенных исследований, а также корректной статистической обработкой полученных результатов, полнотой литературно-библиографической справки, глубоким и аргументированным анализом полученных результатов.

В работе впервые проведен комплексный анализ изменений морфологии, содержания и активности тучных клеток, экспрессии MMP-9 и VEGF, содержания

продуктов окислительной деструкции белков и липидов в очаге повреждения, показателей иммунного статуса в крови в динамике экспериментальной термической травмы.

В процессе работы создан состав оригинальной дермальной пленки с мелатонином и получен патент РФ № 2751048 от 07.07.2021 г., установлено протекторное действие при экспериментальной термической травме мелатонина в её составе.

Показана разница между внутрибрюшинным и локальным применением мелатонина при термической травме. Показано, что применение мелатонина внутрибрюшинно и особенно в составе оригинальной дермальной пленки при термической травме полностью или частично восстанавливает показатели иммунного статуса.

На основании вышеуказанного можно заключить, что положения, выносимые на защиту, выводы из диссертационной работы и предлагаемое оригинальное лечение термической травмы базируется на достоверном экспериментальном материале.

Представленные к защите результаты исследования, несомненно, являются подлинными и оригинальными, личный вклад автора диссертации вопросов не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Теоретическая значимость результатов проведенного исследования заключается в получении новых сведений о патогенезе термической травмы.

В диссертационной работе показан эффект при локальном и внутрибрюшинном применении мелатонина, который проявляется сокращением площади и ускорением эпителизации ожоговой раны, снижением содержания в ней нейтрофилов, гистиоцитов, увеличением – лимфоцитов, фибробластов.

Показано, что протекторное действие мелатонина реализуется за счет локального антиоксидантного эффекта в очаге повреждения, изменения в зависимости от срока наблюдения количества и дегрануляции тучных клеток, экспрессии MMP-9 и VEGF, коррекции врожденного и адаптивного иммунитета.

Результаты проведенного диссертационного исследования могут быть успешно использованы в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских вузов и факультетов при обучении студентов, а также курсантов на постдипломном образовании.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Направление диссертационного исследования соответствует п. 2 «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса,

обуславливающих развитие заболеваний», п. 3 «Изучение механизмов системных изменений при локальном повреждении и закономерностей генерализации патологических процессов», п. 4 «Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических процессов», п. 8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов» и п. 11 «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 12 работ в рецензируемых научных изданиях в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России (из них 2 – в электронных изданиях), в том числе 5 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 2 – в материалах конференций, получен 1 патент РФ на изобретение.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Агеевой А.А. построена по традиционному плану, изложена грамотным литературным языком на 217 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, изложения результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Библиографический указатель включает 44 отечественный и 315 зарубежных источника литературы. Работа содержит 55 таблиц и 30 рисунков (включая 3 схемы).

Во введении подробно и четко изложена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и ее практическая значимость, положения, выносимые на защиту, которые в полной мере отражают содержание диссертации. Приведены сведения о личном вкладе автора, апробации основных результатов исследования их внедрении и полноте представления в публикациях.

Глава 1 («Обзор литературы») представляет собой подробный анализ современного состояния проблемы патогенеза ран, вызванных действием термических факторов и их лечения на основании работ отечественных и зарубежных авторов. С учетом выявленных патогенетических закономерностей проанализированы и представлены наиболее

перспективные методы лечения ран кожи и хирургические подходы. Представлен актуальный материал по вопросам применения мелатонина при заболеваниях различной этиологии и патогенеза.

Глава 2 («Материал и методы исследования») является изложением этапов исследования, изучаемых лабораторных животных, детальной характеристики групп крыс с термической травмой в динамике без лечения, а также с применением асептической повязки, дермальных пленок-матриц, дермальных пленок с мелатонином, внутривнутрибрюшинным введением мелатонина. В ней подробно описаны примененные в диссертационной работе патофизиологические (моделирование термических травм), патоморфологические (гистологические, иммуногистохимические методы и электронная микроскопия), фармацевтические, лабораторные (гематологические, биохимические, иммунологические) и статистические методы.

В главе 3 («Результаты собственных исследований и их обсуждение») описаны полученные результаты собственных исследований, характеризующие изменения гомеостаза в динамике экспериментальной термической травмы, динамику изменений гомеостаза при экспериментальной термической травме в условиях применения дермальной пленки с мелатонином и в условиях системного применения мелатонина, экспериментально-теоретическое обоснование состава и стандартизация дермальной пленки с мелатонином.

В главе «Заключение» автором проведен тщательный анализ полученных результатов и их сопоставление с результатами, полученными в ходе научных исследований другими научными коллективами.

Завершают работу выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По тексту диссертации имеются отдельные замечания. В частности, автором допущен ряд стилистических и орфографических погрешностей. Не совсем удачно сформулированы некоторые выводы. Однако, приведенные замечания не влияют на научную и практическую значимость проведенного исследования и не отражаются на общем положительном заключении о выполненной диссертационной работе.

Хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Целесообразно ли оценивать дегрануляцию тучных клеток в фиксированных гистологических препаратах, если известно, что дегрануляция тучных клеток легко возникает под влиянием многих факторов, и сам процесс фиксации препарата может ее индуцировать?

2. Можно ли связать выявленный автором лимфоцитопротекторный эффект мелатонина при термической травме с его способностью подавлять синтез АКГГ?

Заключение

Диссертационная работа Агеевой Анны Алексеевны на тему: «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)», выполненная на кафедре патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством д.м.н., профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии Осикова Михаила Владимировича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по патогенетическому обоснованию эффективности локального и системного применения мелатонина при экспериментальной термической травме и соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Агеева Анна Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии и
клинической патофизиологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997 г. Москва, г. Москва, Островитянова ул., д. 1, этаж 4, ком. 4223
+7 (495) 434-65-56; e-mail: profjms@yandex.ru
Салмаси Жан Мустафаевич
Специальность: 3.2.7. Иммунология
02.03.2023

Подпись Салмаси Ж.М. ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н., доцент
М.П.



Демина О.М.