

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Балмасовой Ирины Петровны 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

Диссертация Агеевой Анны Алексеевны посвящена изучению эффектов применения локального в составе оригинальной дермальной пленки и системного применения мелатонина при экспериментальной термической травме, а также их обоснованию с патогенетических позиций.

На долю термической травмы приходится около 80% от всех ожогов. Согласно данным ООН, в развивающихся странах по сравнению с высокоразвитыми термическая травма встречается чаще, а средняя смертность от термической травмы в 3 раза выше. Являясь следствием расстройств восстановления тканей, включая нарушения течения воспаления, ангиогенеза, миграции клеток и их взаимодействия с белками внеклеточного матрикса, плохое заживление ран после термических травм кожи ежегодно затрагивает миллионы людей во всем мире.

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.

Существует необходимость проведения исследований, направленных на понимание молекулярных и клеточных механизмов заживления ран, которые дополняют имеющиеся фундаментальные знания и обеспечат возможность оказания помощи с учетом потребностей конкретного пациента с термической травмой.

Вышеописанные характеристики делают диссертацию Агеевой Анны Алексеевны «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме

(экспериментальное исследование)» современным, актуальным исследованием не только с позиции научных исследований, но и с позиции практического здравоохранения.

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

Диссертация Агеевой Анны Алексеевны представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и методологическом уровне. Для обоснования цели, методологии исследования и интерпретации полученных результатов использован большой объем литературных данных, подвергнутых глубокому критическому анализу. Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, согласуются с заявленной целью исследования и поставленными задачами, в полной мере обоснованы результатами проведенного исследования. Объем данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы и научные положения - обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексного анализа 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.

Автором впервые установлено протекторное действие при экспериментальной термической травме мелатонина в составе оригинальной дермальной пленки (патент РФ № 2751048 от 07.07.2021 г.), которое проявляется сокращением площади и ускорением эпителизации ожоговой раны, снижением содержания в ней нейтрофилов, гистиоцитов, увеличением – лимфоцитов, фибробластов.

Автором показано, что внутрибрюшинное применение мелатонина при термической травме оказывает менее выраженный протекторный эффект по сокращению площади ожоговой раны, содержанию в ней нейтрофилов, гистиоцитов, лимфоцитов.

Впервые продемонстрировано, что механизм протекторного действия мелатонина при термической травме включает изменение в ожоговой ране в зависимости от срока наблюдения количества и дегрануляции тучных клеток, экспрессии MMP-9 и VEGF, изменения содержания продуктов окислительной деструкции белков и липидов в очаге повреждения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное Агеевой А.А. исследование представляет собой существенную ценность для патофизиологии термической травмы, поскольку в экспериментальных условиях получены новые фундаментальные знания о закономерностях изменений иммунологических параметров в крови и в очаге повреждения, редокс-статуса и морфологии очага повреждения при экспериментальной термической травме, что расширяет современное представление о механизмах развития термической травмы.

Полученные результаты комплексной оценки изменений гомеостаза при экспериментальной термической травме могут быть использованы для патогенетического обоснования и разработки новых диагностических маркеров и терапевтических подходов при ожогах.

Показано, что применение мелатонина внутривнутрино и особенно в составе оригинальной дермальной пленки при термической травме приводит к снижению выраженности ответа острой фазы количества в крови моноцитов, количества и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, концентрации в сыворотке TNF- α , С-РБ.

Показано, что применение мелатонина внутривнутрино и особенно в составе оригинальной дермальной пленки при термической травме полностью или частично восстанавливает показатели иммунного статуса на основании повышению количества лимфоцитов, в том числе CD3⁺ и CD45RA⁺, снижению количества лимфоцитов с признаками апоптоза и некроза, снижения концентрации в сыворотке IL-4, повышения – Ig G.

Полученные результаты являются достаточно значимыми, нет сомнений в их достоверности, они полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Личный вклад автора также не вызывает сомнений.

Полученные в работе экспериментальные результаты являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению механизма действия мелатонина в составе оригинальной дермальной пленки при термической травме с последующим внедрением нового лекарственного препарата в клиническую практику.

Полагаю, что дополнительная значимость работы заключается в глубоком анализе литературных данных и современных экспериментальных подходов к терапии и патогенезе термической травмы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует заявленной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно следующим направлениям исследования, указным в паспорте этой

специальности: 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 защитноприспособительными реакциями организма».

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

Работа изложена в классическом стиле, грамотно структурирована, состоит из введения, главы «Обзор литературы», описания материалов и методов исследования, главы, содержащей собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов.

В диссертационной работе показана значительная актуальность данной темы исследования, корректно сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Автор демонстрирует хорошее знание современной научной литературы по изучаемой проблеме. В обзоре литературы подробно и с позиций критического анализа освещены ведущие этиологические и патогенетические факторы термической травмы. Достаточно информативно и обосновано для проведения собственного исследования описаны механизм действия мелатонина, в том числе его плейотропные эффекты. В целом, обзор информативен, полностью соответствует современному состоянию изучаемой проблемы.

Методически и методологически грамотно выстроен дизайн исследования. Сформировано пять групп животных для оценки плейотропных эффектов мелатонина при термической травме, в том числе без терапии. Доступно описана экспериментальная модель термической травмы, схемы применения мелатонина, подробно представлены современные методы оценки клинического статуса, морфологической картины, иммунного и редокс-статуса у крыс, статистические методы.

Изложение результатов исследования и их обсуждение четко структурировано и последовательно. Диссертант оценивает полученные результаты в сопоставлении с собственными результатами, полученными на предыдущих этапах, а также с данными других исследователей, опубликованных в открытой печати, проводит анализ и обсуждает предполагаемые механизмы обнаруженных изменений. Противоречий по полученным данным выявлено не было.

Подводя итоги, А.А. Агеева тщательно обсуждает и резюмирует полученные данные по морфофункциональным изменениям при термической травме, дает глубокий анализ результатов проведенных исследований, интегрирует собственные и литературные данные для представления механизма изменений на интегральной схеме. Кроме этого, с учетом интеграции полученных результатов применения мелатонина, автор убедительно, с применением рисунков, демонстрирует преимущества применения дермальных пленок с мелатонином, доказывает теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Восемь выводов отражают основные результаты диссертационного исследования, они достаточно конкретны, объективны и соответствуют поставленным задачам, полностью вытекают из полученных результатов работы, подтверждаются представленными в главе собственных исследований и в заключении фактическими данными.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных возражений основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, полученные данные не вызывают.

В плане научной дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующий вопрос:

1. По Вашим данным или по данным литературы, какова реакция эндогенного мелатонина на ожоговую травму и как это сочетается в теории или на практике с экзогенным введением мелатонина с лечебными целями?

Заключение

Диссертационная работа Агеевой Анны Алексеевны на тему: «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное

исследование)», выполненная под руководством д.м.н., профессора, заведующего кафедрой Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре 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 в составе оригинальной дермальной пленки и системного применения мелатонина при экспериментальной термической травме, что 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,
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
105275, г. Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр. 1.
+7 (495) 609-67-00; e-mail: immunolab@mail.ru
Балмасова Ирина Петровна
Специальность: 3.3.3. Патологическая физиология

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Балмасовой Ирины Петровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

М.П.



03.03.2023г.