



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И. Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
проспект Академика Вернадского, 4
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7 (3652) 54-50-36; факс: 54-52-46
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://www.cfuv.ru>

"УТВЕРЖДАЮ"

Ректор
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

А.П. Фалалеев

2023 г.



№ _____
от _____

Отзыв ведущей организации

на диссертационную работу Агеевой Анны Алексеевны на тему:
«Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической
травме (экспериментальное исследование)», представленной к защите в
диссертационный совет ДСУ 208.001.25 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность диссертационного исследования

Плохое заживление ран после термических травм ежегодно затрагивает миллионы людей во всем мире. Ключевой проблемой в патогенезе термической травмы является расширение зоны вторичной альтерации и прогрессирование термической травмы в фазу воспаления, когда избыточное накопление аутокоидов, ферментов, активных форм кислорода, гиперкоагуляция и нарушение реологии, вазоспазм, отек и эндотелиальная дисфункция вызывают изменения в прилегающих тканях, приводят к увеличению площади и глубины ожога, а также к эскалации системных изменений гомеостаза, включая острофазовый ответ, иммуносупрессию, синдром системного воспалительного ответа, гиперметаболизм, поражение внутренних органов. В связи с данными о

ключевых механизмах прогрессирования ожогов разрабатываются и с патогенетических позиций обосновываются экспериментальные терапевтические подходы. Потенциальными терапевтическими агентами при термической травме являются регуляторы гомеостаза эндогенного происхождения комплексного действия с минимальным набором побочных эффектов. Мелатонин – мультитропный, полифункциональный эндогенный регулятор гомеостаза на всех этапах онтогенеза, участвующий в формировании аллостаза при патологии, проявляющий антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антиапоптозные, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток, ангиогенез и др. свойства, определяющие его широкий терапевтический потенциал.

Среди раневых покрытий неподдельный интерес представляют дермальные пленки: они просты в использовании, повышают комплаентность пациентов с ожогами небольшой площади, относительно дешевы, обеспечивают эффективный способ поступления активного компонента в рану и окружающую кожу, позволяют избежать необходимости или снизить системное применение лекарственных средств и как следствие их побочные эффекты, обеспечивают защиту раны от инфекций и механических повреждений. В настоящее время в РФ отсутствуют зарегистрированные лекарственные формы мелатонина для применения при термической травме кожи.

Связь работы с планом соответствующий отрасли науки

Диссертация соответствует заявленной специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а именно следующим направлениям исследования, указанным 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».

Научная новизна диссертационного исследования

В результате проведенных исследований диссертантом 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. Впервые установлено протекторное действие при 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. Внутривнутрибрюшинное применение мелатонина при термической травме оказывает менее выраженный протекторный эффект по сокращению площади ожоговой раны, содержанию в ней нейтрофилов, гистиоцитов, лимфоцитов.

Автором впервые продемонстрировано, что механизм протекторного действия мелатонина включает изменение в ожоговой ране количества и дегрануляции тучных клеток, экспрессии MMP-9 и VEGF, снижение содержания преимущественно вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в гептановой и в изопропанольной фазах, содержания ранних и поздних продуктов окислительной модификации белков нейтрального характера, что подтверждается наличием корреляции между. Установлено, что применение

мелатонина внутривенно и особенно в составе оригинальной дермальной пленки снижает выраженность ответа острой фазы, полностью или частично восстанавливает показатели иммунного статуса.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты комплексной оценки изменений гомеостаза при экспериментальной термической травме могут быть использованы для обоснования разработки новых терапевтических подходов и диагностических маркеров, а экспериментальные результаты являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований по эффективности применения мелатонина при термической травме ограниченной площади с последующим внедрением нового лекарственного препарата в клиническую практику.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором лично в полном объеме были выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, систематизация и сбор первичных данных, анализ и статистическая обработка.

Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, формулировка цели и задачи, разработка дизайна исследования проводились под руководством научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом.

Получение и интерпретация биохимических и иммунологических данных проводились диссертантом совместно с сотрудниками Научно-исследовательского института иммунологии, центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудниками кафедры Биохимии им. Р.И. Лифшица; фармацевтические исследования выполнены совместно с сотрудниками кафедры Фармации и химии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Морфологические, иммуногистохимические методы исследования проводились диссертантом совместно с сотрудниками государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Многопрофильный центр лазерной медицины» Минздрава Челябинской области.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось лично соискателем. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соискательстве.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Полученные в процессе работы данные и сформулированные Агеевой А.А. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками медицинских научно-исследовательских институтов. Материалы диссертации могут быть использованы в образовательных программах студентов, ординаторов, аспирантов и врачей разных специальностей.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работах, в том числе 12 статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1

патент на изобретение, 2 публикации в сборниках материалов научных конференций. Материалы печатных работ в достаточной степени раскрывают содержание диссертации.

В рамках апробации работы основные результаты исследований Агеевой А.А. были представлены для ознакомления научному сообществу. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях: Всероссийской научно-практической конференции «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» (Самара, 2020); XXVII всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2021), научно-практической сессии «Дни науки в Челябинской области» (Челябинск, 2021).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

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).

В главе «Введение» автором приведена краткая информация об эпидемиологии и патогенезе термической травмы и четко сформулированы задачи адекватно поставленной цели. Актуальность работы, ее научная новизна, а также практическая и теоретическая значимость убедительно обоснованы. Представлены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 («Обзор литературы») автор приводит подробный анализ современного состояния проблемы патогенеза ожоговых ран и ранозаживления 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.

В главе 2 («Материал и методы исследования») описываются *in vitro* (определение свойств дермальных пленок с МТ) и *in vivo* (исследования по моделированию ожоговых повреждений у экспериментальных животных и изучению эффективности применения дермальных пленок с МТ, внутрибрюшинного введения МТ) этапы исследования. Подробно описаны изучаемые лабораторные животные, представлена детальная характеристика групп крыс с термической травмой в динамике без лечения, а также с применением асептической повязки, дермальных пленок-матриц, дермальных пленок с МТ, внутрибрюшинным введением МТ. Изложены 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 травме, 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 проведены 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.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором клинико-лабораторных данных и теоретических положений. Диссертантом четко сформулированы и профессионально грамотно решены все поставленные в диссертационной работе задачи, убедительно и достоверно изложены полученные результаты. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы следует отметить, что автор не смогла избежать наличия ряда стилистических, орфографических и пунктуационных погрешностей, которые, впрочем, не снижают значимости диссертационной работы. Кроме того, хотелось бы обсудить возникшие при знакомстве с диссертационной работой вопросы:

1. Автором для изучения местных реакций при термической травме из спектра более двух десятков металлопротеиназ выбрана MMP9? Более логичным представляется выбор одной из коллагеназ или металлоэластазы MMP12. И как можно объяснить выявленное фазное изменение MMP9 с увеличением экспрессии на 5 сутки и снижением на 10-20 сутки?

2. Диссертант установила, что при термической травме снижается количество лимфоцитов CD45RA+, а применение мелатонина в составе дермальной пленки увеличивает количество этих клеток, тогда как внутрибрюшинное введение их количество снижает. Почему выбран для исследования именно этот тип клеток? О чем может свидетельствовать их снижение и нормализация при применении мелатонина в составе дермальной пленки и отсутствие эффекта при внутрибрюшинном применении мелатонина?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Агеевой Анны Алексеевны на тему: «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по патогенетическому обоснованию эффективности локального в составе оригинальной дермальной пленки и

