

## Заключение

**диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

аттестационное дело №74.01-24/030-2022

решение диссертационного совета от 21 июня 2022 года № 9

О присуждении Михайличенко Максиму Игоревичу, гражданину России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов» в виде рукописи по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология принята к защите 19 апреля 2022 г., протокол № 5, диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0465/Р от 28.05.2020 г.).

Михайличенко Максим Игоревич, 1983 года рождения, в 2006 году окончил ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Чита, по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук «Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, агрегации тромбоцитов, цитокинов в развитии микроциркуляторных нарушений при местной холодовой травме» защитил в 2009 году в диссертационном совете при Читинской государственной медицинской академии Минздрава России.

Михайличенко Максим Игоревич с 2008 года работает ассистентом кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России по настоящее время.

Диссертация на тему «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов» по специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология выполнена на кафедре патологическая физиология и кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

#### **Научный консультант:**

– доктор медицинских наук, профессор, Шаповалов Константин Геннадьевич, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, заведующий кафедрой.

#### **Официальные оппоненты:**

- Момот Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор;
- Алексеев Рево Захарович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и медицины катастроф, профессор кафедры; ФГБНУ «Российская академия наук», Арктический медицинский центр Якутского научного центра «комплексных медицинских проблем», старший научный сотрудник;
- Страмбовская Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, региональный сосудистый центр, руководитель центра – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ, Цыганом Василием Николаевичем – заведующем кафедрой патологической физиологии указала, что Диссертация Михайличенко Максима Игоревича на тему «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3. Патологическая физиология), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение научной проблемы патогенеза местной холодовой травмы, что имеет важное социальное и экономическое значение для развития медицины, а именно хирургии и патологической физиологии. По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов работа соответствует требованиям п.15 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 31.01.2020 г. №0094/Р предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3 - Патологическая физиология).

Соискатель имеет 79 научных публикаций, из них 40 публикаций по теме диссертации общим объемом 1,1 печатных листа, из них 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 10 иных публикаций по результатам исследования; 3 патента; 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ; 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Михайличенко, М.И.** Периферическая нейродеструкция у пациентов с местной холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // **Новости хирургии.** – 2020. - №4. – С. 536-542. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.536. [Scopus].
2. **Михайличенко, М.И.** Динамика нейромышечной активности у пациентов с местной холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // **Вестник хирургии имени И. И. Грекова.** - 2019. - №5. – С. 47–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-47-51. [Scopus].
3. **Михайличенко, М.И.** Динамика молекул межклеточной адгезии и асимметричного диметиларгинина при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2021. - №2. – С. 70-79. DOI: 10.25555/THR.2021.2.0976. [Scopus].

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента, заведующего ожоговым отделением ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России, г. Москва – Бобровникова Александра Эдуардовича; доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной работе ФГБОУ ВО «Иркутский государственный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск – Семинского Игоря Жановича; доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск – Винника Юрия Семеновича; доктора медицинских наук, полковника медицинской службы, начальника ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Минобороны России, г. Москва – Давыдова Дениса Владимировича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Реализован комплексный и системный подход по изучению и оценке значения маркеров периферической нейродеструкции, молекул межклеточной адгезии и дисфункции эндотелия, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также других биомолекул

межклеточных взаимодействий в патогенезе и прогнозировании течения отморожений.

Доказано, что выявленная динамика уровня в крови периферического нейрофиламента-Н и сывороточного кальпротектина во все периоды криоповреждения указывает на стойкую периферическую нейродеструкцию. Постальтерационная нейропатия подтверждена изменениями со стороны показателей неинвазивной электронейромиографии: снижение амплитуды М-ответа, увеличение резидуальной латентности и снижение скорости распространения возбуждения.

Установлено, что уровень в крови матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов повышается во все периоды криотравмы. Причем в поздние сроки отморожений не отмечается достоверного снижения MMP-2, MMP-9 и TIMP1, TIMP-2.

Выявлено, что возрастание межклеточных взаимодействий реализуется за счет гиперсекреции адгезивных молекул (sP-Sel, sE-sel, CD40L, ICAM-1, VCAM-1), а также за счет увеличения числа лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов и возрастания степени адгезии.

Изучены цитотоксические процессы, которые реализуются и в поздние сроки с момента криоальтерации. Клеточное повреждение сопровождается повышением уровня миелопероксидазы и асимметричного диметиларгинина в крови.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что у пациентов в изучаемые периоды местной холодовой травмы отмечается снижение биоэлектрической активности мышц, а также повышение концентрации в крови периферического нейрофиламента.**

Автором показано, что происходит существенная дезорганизация нейродинамики, изменение биомеханизма мышечного сокращения соответственно замедлению процессов репарации. Одновременно изменяются параметры микроциркуляции и сосудистого тонуса: снижается показатель микроциркуляции и максимальная амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне, увеличивается показатель шунтирования. У пострадавших отмечается повышение резидуальной латентности, а также снижение амплитуды М-ответа и скорости распространения возбуждения в области пораженной конечности и вне зависимости от периода криотравмы. Выявленные корреляционные взаимосвязи исследуемых параметров указывают на тесную патогенетическую связь дисфункции эндотелия, нарушений иннервации и локального кровотока, что вносит новый вклад в расширение представлений о механизмах угнетения репарации и детализирует роль патологии иннервации в течении раневого процесса при отморожении.

Неблагоприятные исходы криоповреждения и стойкую вазоконстрикцию у пострадавших объясняет сниженный уровень ADMA, который связан с включающимися механизмами стабилизации после альтерации и попытками организма способствовать эндотелий-зависимой вазодилатации путем ингибирования инкреции одного из внутриклеточных супрессоров NO. Реализуется эндотелиальный цитолиз, способствующий уменьшению его инкреторной активности.

Повышенная экспрессия коллагеназ и их ингибиторов отражает тяжесть, а также особенности течения холодовой травмы, обусловленной дисфункцией эндотелия и формированием фиброза в очаге повреждения. Дисбаланс системы коллагеназ способен вызывать структурно-функциональные изменения экстрацеллюлярного матрикса и клеточных структур, способствуя их патологическому ремоделированию и фиброзу. При этом уровень поражения тканей имеет прямую корреляционную связь с активностью конформации межклеточного матрикса.

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в работу кафедр патологической физиологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в специализированной клинической практике на уровне областных и федеральных учреждений практического здравоохранения для повышения улучшения качества оказания помощи пострадавшим с криотравмой. Целесообразно продолжение исследовательской работы в данном направлении с целью разработки новых алгоритмов комплексного лечения и способов диагностики повреждения тканей при криотравме.

Предложен способ прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде при местной холодовой травме, позволяющий выделить группу больных, которым требуется интенсификация проводимой терапии в послеоперационном периоде (патент РФ № 2712572).

Разработан способ прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме III – IV степени дистальных сегментов нижних конечностей, что позволяет своевременно определить предполагаемую линию демаркации, а также планировать сроки и объем необходимого лечения, и как следствие, предотвращать развитие послеоперационных осложнений (патент РФ № 2704785).

Разработана классификация осложнений местной холодовой травмы, которая имеет клинико-фундаментальное и организационно-экономическое значение.

На основании результатов исследования созданы две программы для ранней диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени. Программы носят прикладной характер, обеспечивают возможность ранней



диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени. Это позволяет не только в полной мере информировать пациентов о их состоянии, но и оптимизировать тактику их ведения (свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019666297; свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019612961).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и систематизации передового опыта по проблеме отморожений, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы, оно характеризуется большим количеством объектов исследования (213 пациентов) и проспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированы методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России.**

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (338 источников). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистическая обработка данных. Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Результаты выполненного исследования нашли отражение в 40 печатных работах, в том числе: 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 11 статей в изданиях, индексируемых в МБД Web of Science и Scopus. Автор имеет 3 патента; 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществлял все этапы диссертационной работы и принимал непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 15 «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 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 21 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Михайличенко Максиму Игоревичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель  
диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«23» июня 2022 г.