

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Берченко Геннадия Николаевича на диссертационную работу Игрунковой Александры Валерьевны на тему «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ для стимуляции раневого заживления», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – «Патологическая анатомия»

Актуальность избранной темы

Проблема заживления ран относится к самым древним проблемам медицины. Высокий процент послеоперационных инфекционных осложнений (до 10% оперированных), возрастание числа огнестрельных ранений, в том числе у лиц гражданского населения, трудности в профилактике развития и лечения инфицированных и гнойных ран, обуславливают разработку и апробацию новых средств и методов лечения, ускоряющих заживление ран.

Диссертационная работа Игрунковой А.В. посвящена проблеме раневых процессов и поиску путей ускорения заживления ран методами терапии оксидом азота.

Открытие молекулы оксида азота и ее многочисленных функций в конце 20 века положило начало разработке различных способов её доставки, поиску новых свидетельств и доказательств о её влиянии на физиологические и патологические процессы. Среди описанных методов NO-терапии раневых процессов в клинической практике применяются только плазменные установки, модификация которых вариабельна, что требует проведения стандартизации режима обработки ран. Использование доноров оксида азота является перспективным направлением NO-терапии, однако ни один из них не был зарегистрирован в качестве лекарственного средства. Отсутствие оптимального способа доставки доноров оксида азота, в том числе динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), к тканям ран значительно

затрудняет проведение клинических испытаний и замедляет внедрение этих соединений в практическую медицину.

Таким образом, проблемы изучения механизмов действия оксида азота на раневое заживление и определения наиболее эффективных доз и параметров применения методов NO-терапии имеют не только фундаментальное, но и практическое значение для современной медицины. В связи с этим актуальность диссертации очевидна и не подлежит сомнению.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность изложенных в диссертационной работе результатов следует из хорошо спланированной и качественно проведенной экспериментальной работы на большом количестве животных (223 особи), а также использования комплекса адекватных поставленным задачам гистологических методов (в частности, световой, фазово-контрастной, поляризационной и электронной микроскопии), морфометрии, в том числе с применением программ, используемых в цифровой патологии, а также цитологического, биохимического и иммуногистохимического исследований. Результаты подтверждены грамотной статистической обработкой, при их анализе использована обширная современная литература (список литературы включает 191 источник).

Выводы и положения, выносимые на защиту обоснованы и не вызывают сомнения. Сформулированные в диссертации практические рекомендации полностью аргументированы и являются логическим следствием из проведенного исследования.

Представленное диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия, а также области исследования согласно пунктам: 2 – «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания»,

3 – «Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии».

Научная новизна исследования и значимость для науки полученных результатов

На основании проведенного исследования автором получены интересные данные, отличающиеся несомненной приоритетностью. Применение разнообразных гистологических, иммуногистохимического и электронномикроскопического методов позволило автору углубить знания о механизмах действия оксида азота на различных сроках раневого заживления. Показано, что NO-терапия с применением аппарата «Плазон», а также донора оксида азота ДНКЖ является эффективным методом стимуляции раневого заживления в условиях нормогликемии и при экспериментальном сахарном диабете. При этом NO-СПП снижает активность воспаления и усиливает регенерацию в ране эффективнее, чем ДНКЖ.

Особенную ценность работе придает использование таких современных методов как цифровой анализ изображений и машинное обучение, что отвечает трендам развития патологической анатомии.

В диссертационной работе Игрунковой А.В. впервые была рассчитана оптимальная массовая доза оксида азота в воздушно-плазменном потоке, генерируемом аппаратом «Плазон», что важно для стандартизации режимов NO-терапии, проводимой с использованием данного аппарата, который активно применяется при лечении ран в России и за рубежом.

Предложенная Игрунковой А.В. инновационная форма доставки ДНКЖ в виде спрея расширяет возможности применения и дальнейшего изучения этого донора оксида азота.

Впервые проведенный диссертантом иммуногистохимический анализ клеточного состава открывает новые возможности для понимания механизмов

действия NO на раневое заживление. Полученные результаты имеют важное значение для широкого внедрения NO-терапии в клиническую практику.

Результаты, полученные Игрунковой А.В., отражены в 9 публикациях, в том числе в 4 полнотекстовых статьях, опубликованных в зарубежных изданиях, рецензируемых Scopus.

Структура и содержания раневое диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 173 страницах машинописного текста и включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список литературы (включающего 50 отечественных и 151 иностранных источников). Работа логически грамотно выстроена, написана хорошим научным языком, что свидетельствует о научной зрелости соискателя, о его способности к анализу и синтезу результатов экспериментального исследования.

К достоинствам диссертации можно отнести обширный и грамотно оформленный иллюстративный материал, наглядно представляющий результаты исследования. Работа иллюстрирована фотографиями высокого качества, графиками и схемами, а также содержит 2 сводные таблицы.

Во введении аргументировано обосновывается актуальность, цель и задачи выполненной работы, ее новизна, приводятся данные о степени изученности темы.

Обзор литературы содержит 6 подразделов, в которых полно и подробно излагаются современные данные об оксиде азота и его участии в регуляции физиологических и патологических процессов, в том числе раневом заживлении. Подробно освещены современные методы NO-терапии, описаны их особенности, приведены результаты их применения в клинике и эксперименте. На основании анализа рассматриваемых работ автор делает соответствующие выводы и обосновывает актуальность и направление исследований.

Раздел **материалы и методы** написан достаточно подробно, содержит все необходимые методические сведения и показывает высокую методическую подготовку и компетентность автора в выполненной работе. Методы исследования соответствуют современному методическому уровню, их количество велико и включает как традиционные, так и современные методы гистологии. Все методы адекватны для достижения цели и задач, поставленных в работе.

В главе **результаты исследования** излагаются полученные автором результаты, все они иллюстрированы многочисленными фотографиями и графиками с подробными подписями, все количественные данные статистически обработаны. Автор показала, что оптимальная массовая доза оксида азота в воздушно-плазменном потоке, генерированном аппаратом Плазон, составляет 80 мг/см^2 , а динитрозильные комплексы железа в составе разработанного спрея стимулируют рост и созревание грануляционной ткани в дозе $16,6 \text{ мкг/см}^2$. Независимо от способа доставки оксида азота, NO-терапия способствует резкому ускорению созревания фибробластов и активации коллагеногенеза в грануляционной ткани по данным трансмиссионной электронной микроскопии.

В обсуждении результатов полученные автором результаты поясняются и сравниваются с известными литературы сведениями. В заключении автор подводит итог выполненной работы, подчеркивает ее значимость и новизну и намечает дальнейшие перспективы исследований.

Работа содержит 8 выводов, которые вполне обоснованы и соответствуют полученным результатам выводов, которые логически вытекают из результатов проведенного исследования и в целом являются краткой констатацией решения всех поставленных перед исследователем задач.

Соответствие автореферата изложенным положениям работы

Текст автореферата структурирован и отражает использованные материалы и методы, он содержит подробную схему проведенной

экспериментальной работы и полностью отражают основные положения проведенного научного исследования. Результаты диссертационного исследования представлены корректно и полно.

Замечания по диссертационной работе и вопросы

Принципиальных замечаний к способам изложения и содержанию работы нет. Для продолжения дискуссии мне бы хотелось задать несколько вопросов, которые, однако, не снижают высокого уровня диссертации.

1. Из текста диссертации не совсем понятно, почему конечная точка экспериментов была определена как 21 сутки? Раны полностью эпителизировались к данному сроку?

2. В работе представлены интересные результаты трансмиссионной электронной микроскопии ран животных, заживающих в условиях нормогликемии. Почему не было проведено исследование ран животных с сахарным диабетом?

Заключение

Диссертационная работа Игрунковой Александры Валерьевны на тему: «Морфологическое обоснование эффективности применения NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ для стимуляции раневого заживления» по научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по определению оптимальных режимов NO-терапии и механизмов действия экзогенного оксида азота. Она имеет существенное значение для патологической анатомии 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), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Игрункова Александра Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.03.02 Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

заведующий отделением патологической анатомии

ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

(14.03.02 – Патологическая анатомия),

профессор

Берченко Г.Н.

«29» сентября 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Берченко Г.Н. «заверяю»

Зам. директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук



Ветрилэ М.С. /