



УТВЕРЖДАЮ

МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001

Проректор по научной, инновационной
и международной работе



Д.Ф. Телешева

« 09 » декабря 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на основании решения заседания проблемной комиссии № 1 и кафедры Патологической физиологии.

Диссертация Агеевой Анны Алексеевны «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)» выполнена на кафедре Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2016 году Агеева А.А. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» по специальности лечебное дело.

Агеева А.А. в 2019 году приказом ректора № 1687-л/ст от 08.11.2019 года была прикреплена для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на кафедру Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка об обучении (периоде обучения) выдана в 2021 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки и по настоящее время соискатель Агеева А.А. работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре Патологической физиологии в должности ассистента.

Научный руководитель:

- Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

На сегодняшний день термическая травма занимает одну из ведущих позиций в структуре общей летальности от несчастных случаев, техногенных аварий на производствах, в повседневной деятельности человека. Последствия термической травмы приводят к инвалидизации и существенно ограничивают возможности человека, что сказывается на качестве жизни и её продолжительности. Существенные экономические затраты при оказании медицинской помощи после термической травмы, необходимость поддержания функции многих органов и систем, а также ограниченная эффективность

терапевтических подходов, нацеленность отечественного здравоохранения на импортозамещение являются предпосылками для разработки, включая фармакотехнологические подходы, патогенетического обоснования применения, доклинической и клинической апробации новых лекарственных форм для терапии термической травмы, в частности, новых лекарственных форм с мелатонином для локального применения при термической травме ограниченной площади и глубины.

• **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем Осиковым Михаилом Владимировичем. Цель и задача сформулированы совместно с научным руководителем. Дизайн исследования разработан диссертантом совместно с 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 (директор научно-исследовательского института иммунологии – член-корр. РАН, д.м.н., профессор И.И. Долгушин), центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией – д.м.н., доцент А.Ю. Савочкина), сотрудниками кафедры Биохимии им. Р.И. Лифшица (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент А.И. Синицкий); 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: заведующей кафедрой к.фарм.н., доцентом Е.В. Симонян и доцентом кафедры, к.фарм.н. В.А. Ушаковой. Морфологические, иммуногистохимические методы исследования проводились диссертантом совместно с сотрудниками государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Многопрофильный центр лазерной медицины» Минздрава Челябинской области (директор – д.м.н., Ревель-Муроз Жан Александрович): к.м.н., руководителем отдела поисковых исследований Л.В. Астаховой.

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.

- **Степень достоверности результатов, проведенных исследований**

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: автоматическом гематологическом анализаторе для ветеринарии, откалиброванном для крыс «BC-2800Vet» («Mindray», Китай), проточном цитофлуориметре «Navios» («Beckman Coulter», США), автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» (Италия), аппарате «Капель-105М» («Люмэкс», СПб), спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО – Спектр», Россия), микроскопе «DMRXA» («Leika», Германия), полимерной системе детекции «Rabbit HRP/DAB Detection IHC Detection Kit» («Abscam», Латвия), микрометре (МК 50, ГОСТ 6507). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (М.В. Осиков с соавт., 2014, 2015, 2016, 2018, 2019; А.К. Мартусевич с соавт., 2015; Е.В. Клычникова с соавт., 2015; L.P.

Andersen et al., 2016; O.C. Baltatu et al., 2019; S. Bhattacharya et al., 2019; C. Fan et al., 2020; A. González et al., 2021).

Идея базируется на доказанных иммуностропных, антиапоптогенных, антиоксидантных, противовоспалительных, реперативных эффектах мелатонина, полученных в условиях экспериментального моделирования термической травмы при локальном и системном его использовании.

Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ: IBM SPSS Statistics 19, Microsoft Office Visio.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

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.

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

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В ходе проведенного исследования получены новые фундаментальные знания о закономерностях изменений иммунологических параметров в крови, редокс-статуса и морфологии очага повреждения, что расширяет современное представление о механизме развития ожогов. Показано, что площадь ожога, в том числе, связана с экспрессией MMP-9, VEGF, дегрануляцией тучных клеток в очаге повреждения кожи. Полученные результаты могут быть использованы для обоснования разработки новых терапевтических подходов и диагностических маркеров. Практическая значимость полученных данных заключается в том, что разработан состав и с патогенетических позиций обосновано применение при термической травме мелатонина в составе оригинальной дермальной пленки.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя подтверждается участием в 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).

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры Патологической физиологии, кафедры Фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, научную работу научно-образовательного

центра «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Организация исследования одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 15.11.2019, протокол № 13 28.12.2020).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Областью исследования представленной научной работы Агеевой А.А. является изучение механизмов развития заболеваний при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов; анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса; разработка новых путей патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

- **Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах**

Тема диссертации утверждена решением ученого совета, протокол № 6 от 24.01.2020 года. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета, протокол № 5 от 28.12.2020 года.

Работа проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Челябинской области в рамках научного проекта № 20-415-740016 и федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках программы У.М.Н.И.К. (договор № 15583ГУ/2020 от 05.07.2020).

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Обоснование составов и разработка технологии новых лекарственных форм для лечения воспалительных заболеваний кишечника и термической травмы» (№ государственной регистрации АААА-А19-119031090002-8). Её результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации соискатель имеет 15 опубликованных научных работ, из них 12 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях, в том числе 5 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus).

Соискатель имеет 1 патент РФ № 2751048 (заявка 2020118766, 29.05.2020), дата регистрации 07.07.2021 г.

Статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus:

- 1) Осиков, М.В. Локальный антиоксидантный эффект оригинальной дермальной пленки с мелатонином при термической травме / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.А. Агеева, Ю.И. Агеев, А.А. Федосов, А.И. Сеницкий // Вестник РГМУ. – 2020. – № 6. – С. 108-116. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.070 (дата обращения: 29.11.2020). [Scopus, Web of Science].
- 2) Осиков, М.В. Мелатонин в составе дермальной пленки ограничивает гибель лимфоцитов в крови при экспериментальной термической травме / Осиков М.В., Симонян Е.В., А.А. Агеева, Ю.И. Агеев // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 389-394. DOI: 10.15789/1563-0625-MIT-2158. [Scopus].
- 3) Осиков, М.В. Цитокиновый профиль в крови и репарация в очаге повреждения в динамике экспериментальной термической травмы в условиях локального или системного применения мелатонина / М.В. Осиков, А.А. Агеева, В.А. Ушакова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 693-698. [Scopus].

4) Осиков, М.В. Роль тучных клеток в репарации кожи после термической травмы в условиях применения оригинальной дермальной пленки с мелатонином / М.В. Осиков, А.А. Агеева, В.А. Ушакова, А.А. Федосов // Вестник РГМУ. – 2021. – № 4. – С. 36-44. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.035. [Scopus, Web of Science].

5) Osikov M.V. The effectiveness of local application of melatonin in the original dermal film in experimental thermal trauma / Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu.I., Fedosov A.A., Nikushkina K.V., Loginova Yu.V. // International Journal of Biomedicine. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 579-587. [Scopus, Web of Science].

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) Осиков, М.В. Перспективы локального применения мелатонина для коррекции иммунного статуса при термической травме / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.А. Агеева, А.А. Федосов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29489> (дата обращения: 20.01.2022).

2) Симонян, Е.В. Современные аспекты патофизиологии термической травмы / Е.В. Симонян, М.В. Осиков, А.А. Агеева, А.А. Федосов, В.А. Бычковских // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29723> (дата обращения: 05.12.2021).

3) Осиков, М.В. Влияние системного применения мелатонина на репарацию и гематологические показатели при экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, А.А. Агеева, Ю.И. Агеев // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 195. - №12. – С. 21 – 27. DOI: 10.25694/URMJ.2020.12.12

4) Осиков, М.В. Динамика функциональной активности нейтрофилов крови при экспериментальной термической травме в условиях системного и локального применения мелатонина / М.В. Осиков, А.А. Агеева, Ю.И. Агеев, В.А. Ушакова, К.В. Никушкина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т.17, № 4. – С. 290-298.

5) Осиков, М.В. Локальный ПОЛ-ограничивающий и ускоряющий заживление эффект мелатонина в составе оригинальной трансдермальной пленки при

экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.А. Агеева, А.И. Сеницкий, Ю.И. Агеев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65. - № 1. – С. 94-101. – DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.94-101.

6) Осиков, М.В. Влияние мелатонина в составе оригинальной дермальной пленки на показатели адаптивного иммунитета при экспериментальной термической / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.А. Агеева, К.В. Никушкина // Рос. иммунологический журнал. – 2021. – Т.24, № 2. – С. 181-188.

7) Осиков, М.В. Ассоциация показателей репарации в очаге повреждения и иммунного статуса в крови в динамике экспериментальной термической травмы / М.В. Осиков, А.А. Агеева // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2020. - №1. – С. 40-52.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Всероссийской научно-практической конференции «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» (Самара, 2020).
- 2) XXVII всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2021).
- 3) Научно-практической сессии «Дни науки в Челябинской области» (Челябинск, 2021).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация Агеевой Анны Алексеевны «Патогенетическое обоснование применения мелатонина при термической травме (экспериментальное исследование)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Заключение принято на совместном заседании Проблемной комиссии № 1 и кафедры Патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 15 человек.

Результат голосования:

«за» - 15 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 5 от 24.11.2021 года.

Председатель заседания:

Синицкий Антон Иванович,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой Биохимии имени Р.И. Лифшица
федерального государственного образовательного
учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

