

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Бабиченко Игоря Ивановича 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 темы диссертационного исследования

Заживление ран остается вечно (от Древнего Египта до наших дней) актуальной проблемой медицины. Изучение раневых процессов и способов их лечения являются серьезной проблемой современного здравоохранения. Особенно это касается хронических ран, трофических язв венозного и артериального генеза, а также диабетической стопы. Поиск новых методов, стимулирующих заживление ран является актуальной задачей.

Одним из таких методов является лечение ран оксидом азота (NO-терапии). Однако, несмотря на то, что существует достаточно много сведений о высокой эффективности NO-терапии ран, в том числе с применением отечественного аппарата «Плазон», стандартизация метода по массовой дозе оксида азота ранее не проводилась, что затрудняет трансляцию результатов более ранних исследований в современную клиническую практику ввиду появляющихся модификаций аппарата.

Другим способом NO-терапии является использование доноров оксида азота, в частности динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), благоприятно влияющих на раневое заживление. Однако введение данного вещества осуществляется либо внутривенно, либо местно путем обкалывания дна ран, что не является адекватным способом доставки для лечения раневых процессов. Учитывая эти нерешенные проблемы NO-терапии, новизна и

обоснованность полученных в работе Игрунковой А.В. результатов не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Большой объем морфологического материала, использование нескольких окрасок и режимов в световой микроскопии, проведенные цитологическое, электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования адекватны для решения поставленных задач. Использование нескольких параметров для оценки степени выраженности воспаления (полуколичественный балльный анализ, оценка числа нейтрофилов при цитологическом исследовании, определение активности NF- κ B в макрофагах на ранних сроках раневого заживления) и регенерации (измерения площадей ран, полуколичественный балльный анализ, измерение толщины грануляционной ткани, оценка числа виментин- и α -SMA-положительных клеток), а также применение современных статистических методов для анализа полученных обширных данных морфометрии подтверждает обоснованность и объективность полученных результатов.

Выводы и положения, выносимые на защиту полностью отражают основные результаты. Предложенные практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

Новизна полученных результатов

Весьма существенны и имеют практическое значение впервые полученные диссертантом результаты об оптимальной массовой дозе оксида азота в воздушно-плазменном потоке, генерируемом аппаратом «Плазон» для стимуляции регенерации в ране. Эти данные могут быть использованы при разработке практических рекомендаций по подбору режима NO-терапии для лечения острых и хронических раневых процессов. Автором впервые в мире был разработан ДНКЖ-содержащий спрей и доказана его эффективность для стимуляции раневого заживления. Также исследованы механизмы действия оксида азота и показано, что данная молекула активирует NF- κ B и

способствует увеличению виментин-положительных клеток в ране независимо от способа его доставки к тканям раны.

Работа Игрунковой А.В. соответствует пунктам 2 – «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания» и 3 – «Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии» паспорта научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена большим количеством образцов материала экспериментальных животных (223 крысы), использованием контрольных серий, применением современных, морфологических методов исследования, включая иммуногистохимическое, а также объективным анализом полученных экспериментальных данных с помощью современных методов статистики.

Научная и практическая значимость результатов

По результатам проведенного исследования сформулированы практические рекомендации по использованию аппарата «Плазон» для терапии ран, которые будут полезны врачам клинических специальностей, в особенности хирургам и дерматологам.

Помимо этого, в рамках данной работы был разработан спрей с донором оксида азота, который подходит для местного применения и также может использоваться в практической медицине после ряда дополнительных исследований. Автор подчеркивает необходимость дальнейшей разработки темы, так как применение ДНКЖ в дозе 16,6 μg курсом 4 суток было недостаточно эффективным по сравнению с обдуванием ран из аппарата «Плазон», что ставит задачи для дальнейших научных исследований.

По теме диссертации Игрунковой А.В. опубликовано 9 печатных работ, в том числе: 4 статьи в журналах, включенных в международную базу Scopus (3 оригинальных и 1 обзорная) и 5 тезисов, 3 из которых в зарубежных сборниках.

Оформление и содержание работы

Диссертация Игрунковой А.В. изложена по традиционному монографическому плану и включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы». Библиографический список включает 201 источник, в том числе 151 зарубежных авторов. Работа очень хорошо иллюстрирована 55 микрофотографиями, электронограммами, таблицами и изложена на 173 страницах машинописного текста.

Во «Введении» автор приводит краткую информацию об оксиде азота, проблеме замедления раневого заживления при дефиците данной молекулы, а также кратко обозначает степень разработанности темы. Актуальность работы и ее научная новизна четко обозначены, задачи сформулированы адекватно поставленной цели.

Литературный обзор производит очень хорошее впечатление. Он отлично структурирован и разделен на несколько частей, в которых последовательно изложена информация о свойствах оксида азота, которые позволили выделить отдельное направление в медицине – NO-терапию, подробно описана роль этой молекулы в различных функциональных системах живых организмов и в патологических процессах, приведены данные клинических исследований о эффективности применения оксида азота для лечения ряда заболеваний. Отдельно освещается значимость оксида азота при раневом заживлении и существующие способы экзогенного внесения данной молекулы в ткани.

Во второй главе подробно описан и наглядно проиллюстрирован дизайн эксперимента, исчерпывающе отражен механизм выработки оксида

азота аппаратом Плазон и методика синтеза динитрозильных комплексов железа, изготовления спрея, а также методы, используемые для определения стабильности ДНКЖ в растворе, способности полученного спрея к распылению. Автор использовал в работе почти весь комплекс современной морфологии. В разделе приводятся протоколы по моделированию полнослойных ран кожи, стрептозоцин-индуцированного сахарного диабета, оценки цитологических препаратов, проведению биохимического исследования образцов крови, окраске гистологических препаратов различными окрасками, фазово-контрастной, поляризационной, трансмиссионной электронной микроскопией и иммуногистохимического исследования, в котором использованы антитела к маркеру миофибробластов – α -гладкомышечному актину, маркеру мезенхимальных клеток – виментину, регуляторному белку – нуклеарному фактору- $k\beta$, индуцибельной синтазе оксида азота, которые позволяют судить о механизмах действия оксида азота в ране. Также в диссертации использованы методы морфометрии и бальной оценки морфологических процессов, что особенно важно в сравнительных исследованиях.

В главе «Результаты исследования» последовательно описаны пилотные эксперименты, в которых были определены оптимальные параметры различных способов доставки оксида азота для стимуляции заживления ран. Особенно впечатляют результаты долгосрочных экспериментов, в которых было показано, что применение NO-содержащего газового потока более эффективно стимулирует раневое заживление, чем динитрозильные комплексы железа не только в условиях нормогликемии, но и при сахарном диабете, а также продемонстрированы роль нуклеарного фактора $k\beta$ в регенерации под влиянием оксида азота и динамика смены клеточных популяций в ранах.

В обсуждении на основе сопоставления собственных и литературных данных очень хорошо дано обоснование и обобщение полученных результатов.

В заключении автором подводятся итоги выполненного исследования, полученные результаты кратко подкрепляются данными из обсуждения и подводят к выводам.

Достоинством диссертационной работы являются выводы по каждому разделу, живое обсуждение полученных результатов, достаточное количество публикаций по материалам исследований, полностью отражающих основные результаты работы.

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует рукописи диссертации.

Имеются некоторые **вопросы** к диссертанту, которые ни в коей мере не снижают высокую в целом оценку диссертации.

1. Динамика индекса активности NF- κ B в фибробластах значительно изменяется в период с 4-е по 7-е сутки наблюдения. Почему при этом оценка данного показателя на более поздних сроках не проводилась?

2. В обсуждении мало внимания уделено результатам иммуногистохимического исследования с антителами к индуцибельному синтезу оксида азота. Как вы можете объяснить полученные данные по экспрессии этого маркера?

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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение задач по обоснованию выбора оптимальных режимов NO-терапии для терапии раневых процессов.

Учитывая актуальность темы и область решаемых задач, новизну полученных результатов и их практическую значимость, диссертационная работа Игрунковой Александры Валерьевны 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.

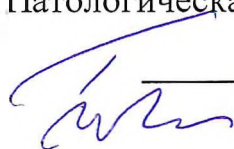
Официальный оппонент:

заведующий кафедрой патологической анатомии

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

доктор медицинских наук (14.03.02 – Патологическая

анатомия), профессор

 / Бабиченко И.И./

«29» 04 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Бабиченко И.И. «заверяю»

Ученый секретарь Медицинского института РУДН

Доцент, канд.фарм.наук





Максимова Т.В.