



ТЮМЕНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«Тюменский государственный
медицинский университет»**

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Минздрава России)

625023, г. Тюмень, Одесская ул. д. 54,
тел. (3452) 69-07-00

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859

ИНН/КПП 7203001010/720301001

12.05.2025 № 5/06.1.1

на № _____ от _____

Проректор по научно-исследовательской работе
и инновационной политике федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тюменский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор



Е.Б. Храмова

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Лопатина Алексея Игоревича на тему: «Физиологическая модуляция механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 Физиология человека и животных и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, 20 лет назад почти 80% новорожденных, появившихся на свет с массой менее килограмма, погибали или получали глубокую инвалидность. В последние годы, благодаря применению новых медицинских технологий, основанных на использовании результатов фундаментальных и клинических исследований, выживаемость недоношенных детей в России составляет 98%. Однако, перед исследователями и клиницистами остро стоит вопрос о снижении риска возникновения и степени возможной инвалидизации детей разного гестационного возраста.

Выхаживание недоношенного ребенка – очень сложный процесс, который требует постоянного совершенствования для достижения наиболее оптимального клинического результата. Поэтому диссертационное исследование А.И. Лопатина на

тему: «Физиологическая модуляция механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных» является исключительно актуальным.

Научная новизна исследования

Представленная диссертационная работа состоит из двух равных по значимости частей и представляет собой законченное клинико-экспериментальное исследование. Экспериментальная и клиническая части которого гармонично дополняют и поясняют друг друга. В опытах с использованием метода органотипической культуры ткани автором получены приоритетные данные о физиологической роли биогенных аминов и разных типов адренорецепторов в регуляции ретиногенеза в эмбриональный период развития.

Обнаружено, что норадреналин (10^{-4} М до 10^{-12} М) дозозависимо регулирует рост эксплантатов ткани сетчатки 12-дневного куриного эмбриона. Максимальный трофотропный эффект норадреналин проявляет в концентрации 10^{-12} М, стимулируя рост эксплантатов ткани сетчатки на 40%. Автором доказано, что этот эффект опосредован активацией $\alpha 1$ -адренорецепторов. В то время как ретинотоксический эффект адреналина (10^{-4} - 10^{-8} М) и норадреналина (10^{-4} - 10^{-8} М), реализуется при участии β -адренорецепторов. В стандартных условиях культивирования обнаружено, что цитофлавин (0,2-20 мкл/мл) не влияет на рост эксплантатов ткани сетчатки, а в диапазоне 0,2-2 мкл/мл не оказывает влияния на ткань сердца. На авторской модели ацидоза *in vitro* впервые зарегистрирован ретино- и кардиотоксический эффект ацидоза. Исследования показали, что ткань сетчатки 12-дневного куриного эмбриона более чувствительна к ацидозу, чем ткань сердца. ИП экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на 53% и 32% соответственно. Гидрокарбонат натрия нивелировал эти эффекты. В условиях ацидоза *in vitro* обнаружены ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина (0,2 мкл/мл). Эффект зарегистрирован на 3-е сутки культивирования. Результаты экспериментов подтверждены клинически: стабилизация основных параметров системы кислотно-основного равновесия (ВЕ, лактат) у детей, получивших в комплексной терапии цитофлавин в дозе 2 мл/кг/сут зарегистрирована на 2-3 день проводимой терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обусловлена строгим соблюдением клинических рекомендаций, стандартизацией условий культивирования эксплантатов ткани сетчатки и сердца, анализом значительного фактического клинического и экспериментального материала, а также адекватным выбором методов статистической обработки. Выводы не вызывают сомнений, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, и логично вытекают из результатов проведенных автором исследований.

Результаты работы А.И. Лопатина широко представлены в виде докладов на симпозиумах и конгрессах разного уровня. По материалам диссертации опубликовано

15 работ, включая 5 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК, и 1 публикацию в журнале базы данных Scopus.

Диссертационное исследование А. И. Лопатина соответствует паспорту специальностей 1.5.5 Физиология человека и животных (пункты 1, 2, 3, 5, 6;) и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (8, 13.)

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследования позволили А.И. Лопатину получить приоритетные данные, существенно расширяющие представления о роли биогенных аминов в регуляции ретиногенеза в пренатальном периоде развития. Автором доказано участие α 1-адренорецепторов в реализации ретиностимулирующего эффекта норадреналина (10^{-12} М) и β -адренорецепторов в ретинотоксических эффектах высоких концентраций адреналина (10^{-4} М) и норадреналина (10^{-5} М). Поскольку по данным автора, все прооперированные пациенты получали инотропную терапию препаратами группы биогенных аминов (адреналин, добутаминнорадреналин), полученные результаты позволяют лучше понимать отдаленные эффекты от применения биогенных аминов во время лечения новорожденных. Для исключения инвалидизации новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела или снижения ее степени в постнатальном периоде автор предлагает учитывать дополнительные критерии, которые выявлены в результате проведенного исследования. Показано, что количество гемотрансфузий не провоцирует прогрессирование ретинопатии; выявлена тесная связь срока гестации, уровня оксигенации (40% и выше) и количества часов пребывания на аппарате искусственной вентиляции легких со степенью выраженности ретинопатии новорожденных. Сохраняющиеся фетальные коммуникации не влияют на прогрессирование заболевания.

Для изучения свойств цитофлавина и гидрокарбоната натрия в условиях ацидоза *in vitro* А.И Лопатиным была разработана оригинальная модель. Автором впервые зарегистрированы ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина в условиях дисбаланса кислотно-щелочного равновесия *in vitro*. В клинических условиях доказана эффективность применения цитофлавина 2мл/кг/сут в виде продленной внутривенной инфузии для коррекции метаболических нарушений у новорожденных в первые дни жизни. Отрицательных побочных эффектов, наблюдаемых при длительной терапии гидрокарбонатом натрия, при применении цитофлавина не обнаружено. Проведенные исследования позволили автору научно обосновать применение цитофлавина в ходе противошоковой терапии метаболического ацидоза новорожденных, начиная с 24 недели гестации, 1-2 дня жизни.

Таким образом, теоретическая и практическая значимость исследования А.И. Лопатина не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 124 машинописных страницах, содержит 14 таблиц и 24 рисунка. Библиографический список включает 99 работ отечественных и 68 зарубежных авторов.

Диссертация построена по классическому образцу. В ней представлены следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы».

Во введении автор обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость избранной темы исследования, формулирует цель и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту. Задачи исследования и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, обоснованы и полностью соответствуют цели диссертации.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор дает общую характеристику изучаемой проблемы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» формирует полное представление о методах, используемых в работе. Логичным является деление работы на клиническую и экспериментальную части.

Все манипуляции с пациентами осуществлялись согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю "Анестезиология и реаниматология" (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 919н) и "Неонатология" (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н), а также согласно клиническим рекомендациям по анестезиологии-реаниматологии и неонатологии.

Клиническая часть работы включает клинико-лабораторный и инструментальный методы, а также статистический анализ. Во время нахождения и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии всем новорожденным детям назначали исследование биохимического состава крови, клинического анализа крови, коагулограммы, проводили оценку состояния кислотно-щелочного равновесия крови, ПЦР-диагностики, брали посевы различных сред организма, выполняли инструментальные исследования (эхокардиографическое исследование, нейросонография, УЗИ органов брюшной полости, почек, плевральных полостей, рентгенография органов грудной и брюшной полости и офтальмологические исследования). Экспериментальная часть работы выполнена при помощи органотипического культивирования ткани сетчатки и сердца в сочетании с фармакологическим анализом. Для изучения цитопротекторных свойств цитофлавина и гидрокарбоната натрия в условиях метаболического ацидоза А.И. Лопатин разработал оригинальную модель ацидоза *in vitro*.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» - автор описывает полученные экспериментальные данные.

В главе 4 «Обсуждение результатов» - А.И. Лопатин сопоставляет результаты собственных исследований с уже известными фактами по изучаемой проблеме.

Раздел Заключение – в сжатом виде суммирует полученные автором результаты.

«Выводы». В работе 6 выводов, которые корректно сформулированы и вытекают из решения поставленных задач.

Практические рекомендации логичны, четко сформулированы, детально описаны и основаны на анализе результатов собственных исследований диссертанта.

Автореферат кратко и в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты, проведенных фундаментальных исследований целесообразно использовать в курсах лекций по физиологии, фармакологии и анестезиологии и реаниматологии в учебных заведениях медицинского и биологического профиля.

Разработанная автором оригинальная модель метаболического ацидоза *in vitro* может быть использована при изучении свойств соединений, которые могут регулировать систему кислотно-щелочного равновесия и оказывать влияние на клеточный метаболизм.

Результаты проведенного клиничко-экспериментального исследования могут дополнить существующие клинические рекомендации при оказании реанимации и интенсивной терапии новорожденных с разным сроком гестации.

Замечания по представленной диссертационной работе:

В работе встречаются отдельные неудачные выражения и опечатки.

В качестве дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Как данные, полученные Вами в условиях органотипической культуры ткани данные о влиянии биогенных аминов на ретиногенез эмбриональной сетчатки можно учитывать в клинических условиях?

2. Какие факторы провоцируют развитие метаболического ацидоза у новорожденных?

3. Почему в ходе проводимой терапии применение цитофлавина, в отличие от гидрокарбоната натрия, не требует установки отдельного катетера?

Вопросов, затрагивающих суть проведенного исследования, нет.

Заключение

Диссертационная работа Алексея Игоревича Лопатина «Физиологическая модуляция механизмов цитопротекции в ходе интенсивной терапии и реанимации недоношенных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 Физиология человека и животных и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология является самостоятельным и законченным исследовательским трудом.

По своему содержанию, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, (с изменениями 21.04.2016 № 335, ред. от 01.10.2018 с изменениями от 20 марта 2021 года, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор диссертационного исследования – Алексей Игоревич Лопатин заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 Физиология человека и животных и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Отзыв рассмотрен и одобрен на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 21 от «05» мая 2025 года.

Исполняющий обязанности заведующего
кафедрой нормальной физиологии,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы,
заслуженный профессор Тюменского
государственного медицинского
университета



Колпаков Виктор Васильевич

Заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии, доктор медицинских наук,
профессор



Шень Наталья Петровна

Подпись д.м.н., профессора Колпакова Виктора Васильевича,
д.м.н., профессора Шень Натальи Петровны заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Платицына Светлана Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54.
Тел.: +7 (3452) 69-07-00
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru