



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор по научной работе  
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России  
К.М.Н., доцент

Благонравова А.С.

2020 г.

2» декабря

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Васильева Владимира Владимировича на тему: «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирующего эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология**

### Актуальность избранной темы

В современной медицине достаточно часто обсуждаемой остается проблема эндогенной интоксикации, особенно актуальной в хирургии. Хирурги, используя современные оперативные технологии и способы консервативной терапии, порой оказываются беспомощными перед проявлениями синдрома эндогенной интоксикации. Прогрессирование синдрома часто приводит к развитию полиорганной недостаточности, а затем и к смерти больного. Вышесказанное свидетельствует о том, что важной задачей в медицине является предупреждение прогрессирования этого синдрома, так как предотвращение его развития невозможно.

В ургентной абдоминальной хирургии актуальность этой проблемы обусловлена, прежде всего, тем, что брюшина имеет свойство быстро всасывать токсические продукты, которых при гнойно-воспалительных заболеваниях в избытке. Энтеральный дистресс-синдром, возникающий на самых ранних стадиях ургентной патологии, также играет важную роль в поступлении токсинов. Перечисленные процессы лежат в основе быстро нарастающей общей интоксикации организма. Нарастание концентрации токсинов в дальнейшем само ведет к угнетению функционального

состояния органов детоксикации, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию синдрома, образуя порочный круг.

Одним из нерешенных направлений указанной проблемы является отсутствие знаний по установлению ассоциаций между катаболическими процессами и состоянием органов детоксикационной системы с агентами, которые обладают способностью угнетать функциональную активность органов детоксикации. Известно, что в их ряду наиболее значимыми являются перекисное окисление мембранных липидов и активизация фосфолипаз. Выявление подобных ассоциаций позволят аргументированно установить значимость этих механизмов не только в пато- и танатогенезе ургентной патологии живота, но и разработать наиболее оптимальные схемы их своевременной коррекции.

#### **Связь выполненной работы с научными программами**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований по тематике Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации» (номер госрегистрации 019900117470).

#### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В работе доказано, что развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии связано не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления липидов и фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания.

Многочисленными исследованиями показано, что в начальные сроки болезни выраженность эндогенной интоксикации обусловлена в большей степени катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что увеличение уровня токсических продуктов в крови сопряжено не только с поражением печени и почек, но и кишечника с развитием

энтерального дистресс-синдрома, возникновение которого происходит при всех исследованных патологиях в самые ранние сроки.

В работе установлены предельные уровни интенсивности оксидативного стресса и активности фосфолипаз, при которых отмечается существенные проявления интоксикационного синдрома с поражением органов детоксикационной системы.

Показано, что темп развития синдрома эндогенной интоксикации определяется характером патологии. При остром тяжелом панкреатите или остром распространенном гнойном перитоните возникают резкие скачки активизации перекисного окисления липидов и фосфолипаз, что и определяет повышенную продукцию токсинов.

Установлено, что в развитии функциональной депрессии органов детоксикационной системы большее значение имеет активизация фосфолипаз.

Следует отметить, что основу научной новизны составляют разработанные и запатентованные способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при urgentных болезнях живота, способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных urgentными болезнями живота, способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза, на основе использования показателей эндотоксикоза и активности процессов, участвующих в нем.

Безусловным важнейшим компонентом научной новизны диссертации является то, что автором подведена концептуальная основа для нового подхода к профилактике прогрессирования хирургического эндотоксикоза, основанного на своевременном применении препаратов, обладающих способностью корректировать избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз – основы катаболических процессов и угнетения функционального статуса органов детоксикационной системы.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.**

В работе Васильева В.В. показано, что в начальные сроки urgentной абдоминальной патологии выраженность эндогенной интоксикации определяется катаболическими процессами, а затем – снижением

детоксикационной способности организма. Эти сведения имеют важное прикладное значение для хирургии, так как позволяют прогнозировать течение процесса интоксикации. Разработанные способы прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентной патологии имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, что подчеркивает их практическую значимость. Алгоритм применения препаратов, обладающих способностью корректировать избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз и позволяющих уменьшить катаболические явления и повысить толерантность функционального состояния органов естественной детоксикации, показал свою высокую эффективность. Предлагаемая автором схема терапии, безусловно, будет полезна в современной хирургии.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, хорошо воспроизводимы и доступны широкому кругу исследователей. Диссертация построена на проверяемых фактах. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 AnalystSoft Inc 5.8.3.0 (Россия) с расчетом критерия  $t$  и  $\chi^2$ , и других показателей достоверности. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Обоснованность полученных результатов и научных положений, выводов и рекомендаций обуславливается также достаточным количеством клинико-лабораторных (162) и экспериментальных (30) исследований. В диссертации грамотно прослеживается последовательный план исследования. Результаты работы обсуждались на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней. Основные положения и результаты научной работы полно представлены в 24 научных публикациях, 17 из которых представлены в журналах, реферируемых ВАК, а 6 из них – в базе Scopus и Web of Science.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Разработанные алгоритмы терапии, а также прогностические тесты могут быть широко внедрены в практику хирургических отделений, оказывающих помощь пациентам с ургентной патологией, а также в учебный процесс (на данный момент используются в учебном процессе на кафедре патологической физиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», а также кафедрах патологической физиологии и факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»).

### **Структура и содержание работы**

Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Диссертация изложена в традиционном стиле, состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 267 страницах, иллюстрирована 84 рисунками и 57 таблицами. Указатель литературы содержит 279 отечественных и иностранных источников. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Во введении раскрыты актуальность, научная значимость, степень разработанности изучаемой проблемы, цель и задачи диссертации, отражена научная новизна и практическая значимость работы, а также методология исследования и основные положения, которые автор выносит на защиту. Цель исследования поставлена конкретно. Задачи сформулированы четко и лаконично, направлены на решение основных вопросов по проблеме предупреждения прогрессии синдрома эндогенной интоксикации.

В первой главе проведен подробный анализ современной литературы. Подробно рассмотрены этиология и патогенез синдрома эндотоксикоза, отмечена роль ПОЛ и активности фосфолипаз. Освещены

патологические изменения со стороны различных органов и систем при развитии эндотоксемии. Отмечена роль различных органов в детоксикации организма, сделан акцент на функции печени. В обзоре автор показал различные, иногда противоположные, взгляды на обсуждаемую проблему, подчеркнул необходимость углубленного изучения процессов, приводящих к токсемии, и тем самым обосновал необходимость своего исследования. Данная глава свидетельствует о глубокой заинтересованности автора в решении данной проблемы, а также о высоком уровне владения предметом исследования.

Во второй главе автор представляет материалы и методы исследования. В клинической части автор подразделяет больных на 7 групп, 3 из которых включали пациентов с ургентной патологией без гнойных явлений, 2 – с гнойными изменениями, оставшиеся 2 состояли из пациентов с острым тяжелым панкреатитом и распространенным перитонитом соответственно. В экспериментальном разделе выбраны две модели воспалительного процесса: гнойного и асептического. Представленный дизайн исследования логичен, выдержан. Он построен так, что позволяет проследить логику и выделенные направления исследования. В главе представлены методы исследования. Их арсенал вполне достаточен для решения поставленных задач. Отметим, что впервые автором использован оригинальный способ оценки функциональной способности органов детоксикационной системы по составу крови, притекающей и оттекающей от органа.

В третьей - пятой главах автором представлены материалы клинико-лабораторных исследований, в которых показано, что характер и распространенность воспалительного процесса в брюшной полости влияет на выраженность функциональных изменений органов детоксикационной системы. Подчеркивается, что изменения со стороны органов детоксикации возникают не в самые ранние сроки. Полученные данные позволили автору сделать вывод, что органы детоксикационной системы обладают высокими компенсаторными способностями, а также отметить, что большее значение в развитии эндотоксикоза на ранних этапах имеют катаболические явления. Так, автором установлена закономерность: на

самых ранних этапах ургентной патологии отмечается существенная активизация процессов перекисного окисления липидов и фосфолипаз, при этом заметный рост активности этих процессов возникает вне зависимости от характера и выраженности воспаления. Указанные изменения явились теоретической основой для создания новой усовершенствованной схемы терапии больных ургентной патологией.

В шестой главе автор приводит экспериментальные данные, которые показывают, что вне зависимости от характера воспалительного процесса в тканевых структурах органов детоксикации на самых ранних стадиях возникают существенные изменения фосфолипидного состава, и они сопряжены с процессами перекисного окисления липидов и активностью фосфолипаз. Полученные результаты позволяют автору с большей уверенностью утверждать, что указанные процессы играют весомую роль в патогенезе развития эндогенной интоксикации.

Подчеркнем, что на основе разработанной концепции автором предложен ряд оригинальных способов по прогнозированию течения ургентных заболеваний. В их основе лежат показатели эндогенной интоксикации и мембранодестабилизирующих явлений, оцененных в динамике.

Автор отмечает, что результаты исследований, представленных в предыдущих главах, позволяют не только подтвердить сведения о взаимосвязи тяжести ургентной патологии и выраженности эндогенной интоксикации, но и предположить возможность использования показателей эндотоксикоза в оценке тяжести болезни и ее течения. Эти материалы представлены в седьмой главе.

В восьмой главе приводятся данные по эффективности комплексной терапии с ремаксолом в коррекции эндогенной интоксикации. Показана патогенетическая направленность действия препарата, что подтверждает концептуальные основы диссертационного труда.

В обсуждении автор грамотно, лаконично, обоснованно суммирует полученные клиничко-экспериментальные данные, подводя фундамент под концептуальное переосмысление этиопатогенеза синдрома эндогенной

интоксикации при ургентной патологии живота, что, безусловно, является важнейшей достижением для патологической физиологии.

Выводы носят обоснованный характер, соответствуют поставленным задачам.

### **Замечания.**

В целом работа носит законченный характер и представляет собой комплексное исследование. В тексте диссертации встречаются незначительные стилистические погрешности, которые не сказываются на общей оценке. Особых замечаний к структуре, формулировке цели или задач, количеству и качеству анализируемого материала, трактовке результатов и выводов диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Васильева Владимира Владимировича на тему: «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной научной проблемы – концептуального переосмысления патогенеза эндогенной интоксикации в ургентной хирургии живота, позволяющей обосновать вектор патогенетической терапии по профилактике ее прогрессирования, что имеет важную роль в современной патологической физиологии.

По актуальности темы, объему исследований, научной новизне и практической значимости результатов диссертация Васильева В.В. полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г. ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и единогласно одобрен на заседании кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 14.12.2020 г., протокол № 11.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология),  
профессор

Татьяна Евгеньевна Потемина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.Е.Потеминой заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России  
доктор биологических наук



Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России),

603950, БОКС-470 Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Телефон: (813) 422-125-50, Факс: (813) 439-01-84

<http://pimunn.ru>

E-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)