

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заместителя директора по анестезиологии и реаниматологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Рыбки Михаила Михайловича на диссертационную работу Трофимова Романа Дмитриевича на тему: **«Коррекция оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на этапах анестезии и послеоперационного периода при операциях на клапанах сердца»**, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология».

Актуальность темы и ее значение

Диссертационное исследование Трофимова Р.Д. посвящено одной из главных проблем современной кардиоанестезиологии — защите органов и систем от повреждающего действия искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на технологический прогресс, операции на «открытом» сердце неизбежно сопровождаются развитием системного воспалительного ответа, ишемически-реперфузионного повреждения и, как следствие, оксидативного стресса. Эти процессы запускают каскад патофизиологических реакций, ведущих к эндотелиальной дисфункции, повреждению эритроцитов и, в конечном итоге, к полиорганной недостаточности, определяющей тяжесть течения послеоперационного периода, и выступающей основной причиной летальных исходов.

Особую уязвимость представляют пациенты с клапанной патологией сердца, у которых еще до операции имеются нарушения в системе «оксиданты-антиоксиданты», дисфункция эндотелия и изменения реологических свойств крови. В связи с этим, поиск эффективных методов коррекции данных нарушений является крайне актуальной проблемой. Работа Трофимова Р.Д. направлена на решение этой важной задачи путем применения экзогенного



оксида азота (NO) не только на этапе искусственного кровообращения, но и, что особенно важно, в раннем послеоперационном периоде. Такой комплексный подход, затрагивающий ключевые звенья патогенеза, представляется обоснованным и своевременным, а полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость для анестезиологии-реаниматологии.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в следующем:

1. Впервые в клиническом исследовании выполнена комплексная оценка маркеров оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния эритроцитов у пациентов с патологией клапанного аппарата сердца при стандартном анестезиологическом обеспечении. Это позволило автору объективно оценить глубину и продолжительность патофизиологических сдвигов, индуцированных ИК.
2. Впервые научно обоснована и клинически доказана безопасность и эффективность применения газообразного оксида азота в концентрации 40 ppm непосредственно в контур оксигенатора аппарата ИК для коррекции нарушений, индуцированных экстракорпоральным кровообращением. Продемонстрировано, что интраоперационная инсуффляция NO значительно снижает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышает антиоксидантную активность (активность каталазы) и улучшает энергетический метаболизм эритроцитов (увеличение АТФ).
3. Впервые разработана и апробирована оригинальная технология пролонгированной защиты, включающая комбинацию интраоперационного введения NO и последующих 3-дневных ингаляций оксида азота в послеоперационном периоде. Доказано, что такой подход позволяет не только нивелировать острое повреждающее воздействие ИК, но и пролонгировать защитный эффект, способствуя более быстрому

восстановлению показателей гомеостаза (снижение агрегации эритроцитов, восстановление уровня 2,3-ДФГ, стабилизация эндотелия) и улучшению клинических исходов.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику конкретной, воспроизводимой и безопасной методики коррекции критических нарушений гомеостаза. Использование отечественного плазмохимического генератора «Тианокс» делает данную технологию доступной и экономически целесообразной. Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенный протокол для широкого внедрения в работу кардиохирургических стационаров с целью снижения частоты послеоперационных осложнений, сокращения времени пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и улучшения результатов хирургического лечения в целом.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертации

Достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном объеме клинического материала (149 пациентов), проспективном дизайне исследования с использованием рандомизации (метод конвертов), что обеспечило репрезентативность и сопоставимость групп сравнения. Автором применен широкий спектр современных, высокоинформативных биохимических и инструментальных исследований, адекватных поставленным задачам. Статистическая обработка данных выполнена на высоком методологическом уровне с применением современных методов статистик, что подтверждает объективность и надежность полученных результатов.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на престижных всероссийских и международных научных форумах. По теме исследования опубликовано 11 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, что полностью отражает содержание диссертации.

Разработанные методики внедрены в клиническую практику ГБУЗ НО «НИИ-СККБ им. академика Б.А. Королева» и используются в учебном процессе Приволжского исследовательского медицинского университета.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 134 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована 17 рисунками и 7 таблицами, что облегчает восприятие материала. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 145 источников (из них 33 отечественных и 112 зарубежных).

Во **введении** автор раскрывает актуальность темы, четко формулирует цель и задачи исследования, подчеркивает научную новизну и практическую значимость работы.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой глубокий и всесторонний анализ современных данных по изучаемой проблеме. Автор подробно рассматривает патофизиологические аспекты влияния клапанной патологии и искусственного кровообращения на состояние оксидантной системы, эндотелия и эритроцитов. Особый интерес представляет раздел, посвященный роли экзогенного оксида азота, его органопротективным эффектам и существующим способам применения в кардиохирургии. Обзор написан хорошим научным языком, свидетельствует о высокой эрудиции соискателя и умении критически анализировать литературные данные.

Во **второй главе** («Материал и методы») подробно и структурированно представлен дизайн исследования, дана исчерпывающая характеристика клинического материала и критериев отбора пациентов. Четко описаны протоколы анестезии, искусственного кровообращения и методика применения оксида азота (интраоперационно и в послеоперационном периоде) с использованием аппарата «Тианокс». Детально изложены современные

методы лабораторной диагностики (оценка ПОЛ, активности каталазы, АТФ, 2,3-ДФГ, агрегации и электрофоретической подвижности эритроцитов, количества ЦЭК) и статистической обработки данных. Такой уровень методологической проработки заслуживает высокой оценки.

Третья глава содержит результаты собственных исследований и их обсуждение, что является центральной частью работы. В первом разделе главы представлены данные о том, что стандартное анестезиологическое обеспечение не предотвращает развития оксидативного стресса, истощения антиоксидантной защиты, повреждения эритроцитов и эндотелия, причем эти изменения сохраняются в течение трех суток после операции. Во втором разделе продемонстрирована высокая эффективность интраоперационного применения NO, которое значимо снижало выраженность этих нарушений. Третий раздел содержит наиболее ценные данные, доказывающие преимущество комбинированной стратегии (NO во время ИК + ингаляции NO в послеоперационном периоде). Автор показывает, что только пролонгированная терапия позволяет достичь стойкой коррекции нарушений исследуемых показателей (снижение МДА, повышение каталазы, АТФ, 2,3-ДФГ, улучшение электрокинетических свойств и снижение агрегации эритроцитов, уменьшение ЦЭК). В четвертом разделе продемонстрирована клиническая значимость полученных результатов: в группах с применением NO отмечено статистически значимое сокращение времени пребывания в ОРИТ и отсутствие тяжелых послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН) по сравнению с контролем. Обсуждение результатов написано содержательно, с глубоким анализом и сопоставлением полученных данных с данными современной мировой и отечественной литературы.

Заключение диссертации обобщает основные итоги работы, подчеркивая пионерский характер исследования и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными и имеют несомненную практическую ценность.

Работа написана грамотно, аккуратно оформлена, имеется ряд грамматических, пунктуационных ошибок, которые не являются принципиальными и не влияют на качество диссертационной работы, выполненной на высоком уровне. Автореферат полностью отражает суть и основные результаты диссертационной работы и позволяет получить точное представление об исследовании.

В тексте автор употребляет термин «острая почечная недостаточность», тогда как в последнее время более употребимым является термин «острое почечное повреждение», что не следует считать ошибкой, но следует учесть при публикации результатов дальнейших исследований.

В порядке дискуссии хотелось бы услышать мнение соискателя по следующим вопросам:

1. В исследовании использовалась концентрация NO 40 ppm. Чем обусловлен выбор именно этой дозировки и планируется ли в дальнейшем изучение дозозависимого эффекта (например, 20 ppm vs 80 ppm) для оптимизации протокола?
2. Каковы, на Ваш взгляд, основные механизмы, обеспечивающие пролонгированный защитный эффект 3-дневного курса ингаляций NO на состояние эритроцитов и эндотелия, учитывая крайне короткий период полужизни этой молекулы?
3. Автор подробно рассматривает лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции. А были ли различия в частоте применения и дозировках норадреналина, как косвенного показателя, отображающего тяжесть эндотелиальной дисфункции и синдрома капиллярной утечки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Трофимова Романа Дмитриевича на тему: **«Коррекция оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния**

эритроцитов на этапах анестезии и послеоперационного периода при операциях на клапанах сердца» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи современной анестезиологии и реаниматологии – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с клапанными пороками сердца путем патогенетически обоснованной коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушений со стороны эритроцитов с помощью применения оксида азота на интра- и послеоперационном этапах.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Трофимов Роман Дмитриевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент:

Заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии ИКХ им. В. И. Бураковского Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

 Рыбка М.М.

Подпись Рыбки Михаила Михайловича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор РАЕ

 Попов Д. А.

« 30 » марта 2026 г.