

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук, профессор  
Б.Н. Котив

« 12 » 05 2017 г.  
рег. № 4/16/458

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Вотрина Сергея Владимировича «Применение перфторуглеродной кровозамещающей эмульсии при анемии у животных, вызванной острым внутрисосудистым гемолизом», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

#### Актуальность темы

В настоящее время во всем мире анемия является одной из самых распространенных патологий, при которой происходит снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина. Основными причинами анемии являются дефицит железа, острое кровотечение, гемолиз, а также хронические заболевания и недостаток витаминов группы В.

Широкое использование донорских эритроцитов при лечении анемии различного генеза и, как следствие, тяжелой гипоксии, связано с высоким риском ятрогенных осложнений. Особенно эти риски возрастают при аутоиммунной анемии с острым внутрисосудистым гемолизом. При данной патологии быстро разрушаются эритроциты из-за связывания белков клеточной мембраны с антителами и комплиментом. Причем разрушаются не только собственные эритроциты, но и донорские, с выделением в плазму большого количества гемоглобина, несвязанного с гаптоглобином. Таким образом, донорские эритроциты, попав в кровяное русло реципиента, сразу



подвергаются аутоиммунной атаке и гибнут, не успев восполнить эритроцитарную массу. Свободный гемоглобин оказывает дополнительную патологическую нагрузку на печень и почки, в следствии чего происходит рост билирубина, и состояние больного усугубляется.

Исследования по применению гемокорректоров на основе газотранспортных эмульсий перфторуглеродов в основном направлены на коррекцию гипоксии при острой кровопотере и ишемии органов и тканей. Однако вопросы по коррекции гипоксии при тяжелой аутоиммунной анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом, посредством гемокоррекции, до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Из выше сказанного следует, что изучение вопросов по использованию различных гемокорректоров актуально, в том числе, для коррекции гипоксии при тяжелой анемии. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы С.В. Вотрина, посвященной изучению острого аутоиммунного внутрисосудистого гемолиза и выбору эффективного гемокорректора для купирования тяжелой гипоксии, возникшей вследствие данного патологического процесса с использованием традиционно применяемой эритроцитарной массы и перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии «Перфторана», несомненна.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа С.В. Вотрина базируется на двух блоках исследований по применению перфторуглеродной эмульсии «Перфторан» при острой постгеморрагической анемии и острой аутоиммунной гемолитической анемии. Проведенные исследования нацелены на коррекцию гипоксии, вызванной острой кровопотерей и острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом у животных, и сравнение терапевтического эффекта при применении различных препаратов, а именно, перфторуглеродной эмульсии



препарата «Перфторан» и донорской эритроцитарной массы, с традиционным лечением гипоксии препаратами без газотранспортной функции. Диссертантом подробно изучен патогенез анемии, вызванной острой кровопотерей и острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом у животных, и проведена оценка эффективности применения перфторуглеродной эмульсии препарата «Перфторан» в сравнении с донорскими эритроцитами при этих патологиях. Также выявлены возможные побочные реакции при использовании перфторуглеродной эмульсии препарата «Перфторан» и донорских эритроцитов у животных при анемии, вызванной острой кровопотерей и острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом.

В результате исследования показано, что коррекция гипоксии при острой кровопотере с помощью газотранспортных препаратов (перфторуглеродной эмульсии «Перфторан» и донорской эритроцитарной массы) более эффективна, по сравнению с традиционным лечением гипоксии препаратами без газотранспортной функции.

На основании полученных результатов, во втором исследовании высказано предположение, что при остром аутоиммунном внутрисосудистом гемолизе, в отличие от острой кровопотери, гипербилирубинемия является важным звеном патогенеза, при этом тяжелая гипоксия, осложненная гипербилирубинемией, может приводить к более высокой летальности, а использование донорской эритроцитарной массы приводит к тяжелым ятрогенным осложнениям.

По материалам диссертации опубликовано десять научных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования, из них три – в ведущем рецензируемом научном журнале, включенном в перечень Scopus, одна работа опубликована в научном журнале, индексируемом в Международной базе Web of Science, две работы – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК, и тезисы на всероссийской конференции и международном конгрессе.



В диссертации высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Результаты работы имеют теоретическую и практическую ценность.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для исследования животных (собак и кошек) в работе применяли гематологический, биохимический и пульсоксиметрический методы. Статистические методы обработки экспериментальных данных показывают высокую достоверность полученных результатов. Автором впервые проведен сравнительный анализ экспериментальных данных, полученных при коррекции анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом, с использованием донорской эритроцитарной массы и перфторуглеродной эмульсии «Перфторан». Установлено, что использование перфторуглеродной эмульсии в качестве гемокорректора при инвазионной трансмиссивной болезни животных бабезиозе, осложненной тяжелой анемией, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом, более эффективно, чем эритроцитарной массой, и не сопровождается усилением внутрисосудистого гемолиза. Применение при этой патологии донорской эритроцитарной массы вызывает сильный ятрогенный эффект в виде усиления внутрисосудистого гемолиза. Это приводит к дополнительному поражению печени и почек у животных и резко увеличивает летальность, несмотря на проведенное этиотропное лечение основного заболевания. Результаты работы получены с применением современных научных методов исследования. Всё перечисленное демонстрирует новизну полученных в диссертационной работе результатов, высокая степень достоверности которых не вызывает сомнения.



### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Автором разработана новая методическая схема применения перфторуглеродной эмульсии препарата «Перфторан» при коррекции анемии, вызванной острой кровопотерей и острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом у животных, позволяющая уменьшить летальность при данных тяжелых патологических состояниях. Также даны рекомендации и методы по использованию перфторуглеродных эмульсий типа препарата «Перфторан» для купирования гипоксии при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом. На основании проведенных исследований разработан регламент по использованию перфторуглеродных эмульсий типа препарата «Перфторан» у животных, что позволило эффективно применять газотранспортные эмульсии при анемиях различного генеза. Также в работе сформулированы рекомендации по противопоказаниям использования донорских эритроцитов при острой стадии аутоиммунного внутрисосудистого гемолиза и по безопасности применения перфторуглеродных эмульсий типа препарата «Перфторан».

Рассмотренные в диссертационной работе маркеры гипоксических состояний могут быть полезны для оценки тяжести патологического состояния, а также контроля эффективности терапии.

Таким образом, представленная работа является основанием для составления алгоритмов лечения кровопаразитарных патологий, сопровождающихся острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом. Полученные результаты важны для биомедицинской науки и могут быть использованы в клинической практике.

### **О содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Вотрина С.В. оформлена в традиционном стиле и включает в себя все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение для двух блоков экспериментальных исследований, заключение, выводы и список



цитированной литературы. Рукопись изложена на 147 страницах, содержит 32 рисунка и 17 таблиц. Список литературы состоит из 123 источников отечественной и зарубежной литературы. Работа хорошо проиллюстрирована и читается с интересом.

В обзоре литературы (глава 1) представлены особенности патогенеза постгеморрагической анемии и аутоиммунной гемолитической анемии, возникшей в результате острого аутоиммунного внутрисосудистого гемолиза. Описаны способы коррекции гипоксии при данных патологических состояниях при помощи трансфузии эритроцитарной массы и перфторуглеродных эмульсий типа препарата Перфторан. Обращает внимание недостаточное использование в главе приведенных источников литературы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание использованных экспериментальных методов и аппаратуры. Здесь же дано описание групп животных, которые включались в два блока исследований.

В главах 3 и 4, посвященных двум блокам результатов исследования, отражена большая экспериментальная работа, проделанная диссертантом и представляющая несомненный научный интерес. Разделы «Результаты» в обеих главах хорошо проиллюстрированы. Разделы «Обсуждение» включают сопоставление полученных экспериментальных и литературных данных. Заключение и выводы обоснованы, достоверны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полноценно отражают содержание диссертации.

### **Замечания**

В диссертационной работе выявлены следующие недостатки:

1. В диссертации не приведены практические рекомендации, составить которые с учетом изложенных семи пунктов практической значимости было целесообразно.



2. Из текста диссертации не ясно, каким образом подсчитывалась летальность в группах животных, т.к. табличные данные по биохимическим показателям для всех групп во все дни наблюдений одинаковые. В автореферате также не разъяснено наличие биохимической группы и «12 особей дополнительно, с соответствующей коррекцией гипоксии» (с. 10) при подсчете летальности в первом блоке исследований и «41 особь дополнительно, с соответствующей коррекцией гипоксии» (с. 11) во втором блоке исследований.
3. В выводе 5 не указано количество побочных реакций при коррекции гипоксии с использованием донорских эритроцитов, отмечено лишь, что их больше в несколько раз, чем при использовании перфторуглеродной эмульсии «Перфторан». Вывод 5 недостаточно отредактирован.

Указанные недостатки не снижают общей высокой оценки и практической значимости диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Вотрина Сергея Владимировича на тему «Применение перфторуглеродной кровозамещающей эмульсии при анемии у животных, вызванной острым внутрисосудистым гемолизом» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача - коррекция гипоксии при острой кровопотере и остром аутоиммунном внутрисосудистом гемолизе у животных с помощью газотранспортного препарата — перфторуглеродной эмульсии «Перфторан». Результаты исследования имеют практическое значение, поскольку могут учитываться в практической медицине при диагностике анемии различного генеза и при выборе протокола лечения данной патологии.

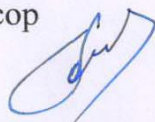
По совокупности изложенных экспериментальных и теоретических данных, актуальности и научной новизне, а также личного вклада автора, диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о



присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, и паспорту специальности 03.03.01 – физиология, а её автор, Вотрин Сергей Владимирович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук.

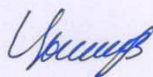
Материалы диссертационного исследования Вотрина С.В. рассмотрены на заседании кафедр патологической физиологии и нормальной физиологии 11 мая 2021 года, протокол № 13. По результатам обсуждения составлен данный отзыв.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор



Голубев Виктор Николаевич

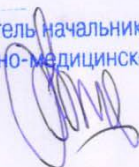
Заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор  
заслуженный деятель науки РФ



Цыган Василий Николаевич

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ  
ЗАВЕРЯЮ

Заместитель начальника отдела кадров  
Военно-медицинской академии  
майор



П. Миличенко



#### Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Адрес: улица Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Телефон: +7 (812) 667-71-18

Эл. почта: vmeda-nio@mil.ru

Сайт: <https://www.vmeda.mil.ru>



### **СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

по кандидатской диссертации Вотрина Сергея Владимировича «Применение кровозамещающей эмульсии перфторуглеродов при анемии у животных, вызванной острым внутрисосудистым гемолизом»  
по специальности 03.03.01 - физиология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
Руководитель организации	Начальник Военно-медицинской академии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Крюков Евгений Владимирович
Адрес организации	194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6 лит. Ж
Телефон/факс	8(812)667-71-18
Адрес эл.почты	vmeda-nio@mil.ru
Веб-сайт	<a href="http://www.vmeda.mil.ru">http://www.vmeda.mil.ru</a>

#### **Список основных публикаций работников ведущей организации, составивших отзыв:**

1. Софронов Г.А., Бойко Э.В., Куликов А.Н., Некраш Н.А., Губанов А.И. Экспериментальное исследование эффективности и безопасности различных способов введения Перфторана. Практическая медицина. 2012. № 4 ч. 2 (59). С. 263-266.
2. Оздоровительные технологии / Ред. Г. А. Софронов, Г. Н. Пономаренко, М. Д. Дидур, А. Н. Бойков. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – СПб : [Б.И.], 2019. – 160 с.
3. Трухан А.П., Самохвалов И.М., Толмачев И.А. [и др.] Роль кровопотери в структуре факторов танатогенеза при взрывной травме мирного времени // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2(70). – С. 66-69.
4. Бурякова Л.В., Орлова О.В., Лазаренко Д.Ю. [и др.] Эффективность применения антигипоксантов и перфторана в схеме лечения ожоговых больных // Современные аспекты лечения термической травмы : материалы научно-практической конференции с международным участием,



посвященной 70-летию первого ожогового центра России, Санкт-Петербург, 23–24 июня 2016 года / ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург: ООО Альта Астра, 2016. – С. 18-19.

5. Бурякова Л.В., Орлова О.В., Крылов К.М. [и др.] Оксидативный стресс при тяжелой ожоговой травме и его коррекция перфтораном // Дисгидрии при критических состояниях. Диагностика и лечение : тезисы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 23–24 июня 2016 года / ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург: ООО Альта Астра, 2016. – С. 4.

6. Софронов Г.А., Крылов К.М., Шлык И.В. [и др.]. Использование перфторана в инфузионно-трансфузионной терапии острого периода ожоговой болезни : Пособие для врачей / СПб.: ООО "Фирма "Стикс", 2010. – 22 с. [электронное переиздание 2020: доступ открыт пользователям, зарегистрированным в фундаментальной библиотеке ВМедА]

7. Перфторорганические соединения в экспериментальной и клинической медицине : информационный бюллетень / Ред. Г.А. Софронов. – СПб.: ВМедА, 2010. – 147 с [электронное переиздание 2020: доступ открыт пользователям, зарегистрированным в фундаментальной библиотеке ВМедА].

8. Ханевич М.Д., Софронов Г.А., Тиканадзе А.Д. [и др.] Инфузии перфторана при интраоперационной кровопотере // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15. – № 2. – С. 105-106.

9. Игонина Н.А., Тарумов Р.А., Маркизова Н.Ф. Диагностические критерии и степени тяжести острого отравления метгемоглобинообразователями при чрезвычайных ситуациях химической этиологии // Medline.ru. – 2015. – Т. 16. – С. 357–362. [Режим доступа: <http://www.medline.ru>, свободный].

Заместитель начальника Военно-медицинской академии  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив

«29» 04 2021 г.

