

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**на диссертацию Гусаковской Эрны Валерьевны  
«ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО  
ПЕРИТОНИТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ «L-АРГИНИН-  
NO» (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология»**

**Соответствие диссертации отрасли науки и специальности, по  
которым она представлена к защите**

Диссертация Гусаковской Э.В. «Обоснование патогенетической коррекции острого перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO» (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным квалификационным исследованием, посвященным детализации патогенеза перитонита, разработке и обоснованию его патогенетической терапии в направлении пути «L-аргинин-NO». По уровню и объему проведенных исследований, постановке задач и формулировке выводов, вытекающих из полученных результатов, диссертационное исследование соответствует отрасли «медицинские науки» и формуле специальности «патологическая физиология» согласно Паспорту специальности 14.03.03 – «патологическая физиология», утвержденному Постановлением Президиума ВАК Республики Беларусь № 116 от 23 апреля 2018 г.

### **Актуальность темы диссертации**

Проблема перитонита не утрачивает актуальности до настоящего времени в связи с высокой летальностью пациентов, достигающей 85-90 % в случае развития осложнений. Исследования отечественных и зарубежных авторов посвящены поиску эффективных методов лечения этой патологии путем разработки и усовершенствования направлений хирургического лечения, антимикробной и патогенетической терапии. При этом важная роль принадлежит детализации звеньев патогенеза перитонита с перспективой последующего воздействия на них.

Важное участие в патогенезе воспаления принадлежит биологически активным молекулам, обладающим повреждающими либо протективными свойствами. Одной из молекул, которой присущи как физиологические, так и деструктивные эффекты, является монооксид азота (NO). Причина



противоречивости эффектов NO, образующегося из аминокислоты L-аргинин при участии NO-синтазы, может заключаться в наличии разных изоформ фермента (индуцируемой и конституциональных – нейрональной и эндотелиальной), а также степени и времени их активации, природы патологического процесса. Двойственность эффектов NO и недостаточная изученность его влияния на состояние иммунной системы и микроциркуляции, прооксидантно-антиоксидантный статус при перитоните, а также отсутствие подходов в терапии перитонита путем воздействия на продукцию NO подчеркивают актуальность проведенного диссертационного исследования.

Детализация участия NO в патогенезе острого перитонита произведена автором на основании установления эффектов модуляторов системы L-аргинин-NO – субстрата NO-синтазы, неселективного и селективного ингибиторов фермента, а также сочетания модуляторов с разным механизмом действия, что имеет фундаментальное значение для клинической патофизиологии перитонита и позволяет сделать заключение о роли разных изоформ NO-синтазы в его патогенезе. Полученные положительные эффекты модуляторов системы L-аргинин-NO дают обоснование их применения в качестве средств патогенетической терапии перитонита, что может найти применение в хирургической практике.

Диссертационное исследование Гусаковской Э.В. соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности на 2016-2020 гг. и перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг.

#### **Степень новизны полученных результатов и выносимых на защиту положений**

Полученные результаты и выносимые на защиту положения диссертации Гусаковской Э.В. обладают научной новизной, представляют теоретическую и практическую ценность. Выполненное комплексное исследование по изучению патогенеза перитонита на основании оценки выраженности интоксикации, реакции лейкоцитов крови и брюшной полости, уровня нитратов/нитритов, окислительно-восстановительного баланса, состояния брюшины и эндотелия кровеносных сосудов в условиях введения модуляторов системы L-аргинин-NO – субстрата NO-синтазы – L-аргинина, неселективного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME), ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – амингуанидина, в том числе комбинации модуляторов, позволило обосновать возможность патогенетической терапии острого перитонита путем воздействия на данную систему.



Установлен положительный терапевтический эффект субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминуганидина, наиболее выраженный при их сочетанном введении: уменьшение выраженности интоксикации, лейкоцитоза и ядерного сдвига нейтрофилов, снижение летальности, увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов, коррекция окислительно-восстановительного дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и альтерации брюшины, что объясняется активностью конституциональных изоформ NO-синтазы и подавлением чрезмерной продукции NO индуцируемой изоформой фермента. В то же время применение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усиливает развитие перитонита, усугубляя выраженность развивающихся нарушений путем ингибирования конституциональных изоформ NO-синтазы.

Установление эффектов модуляторов системы L-аргинин-NO при остром перитоните объясняет роль NO, продуцируемого разными изоформами NO-синтазы, а также указывает на перспективность применения подхода в патогенетической терапии перитонита, направленного на улучшение микроциркуляции, реализацию антиоксидантного эффекта и уменьшение образования токсичных молекул пероксинитрита посредством регуляции продукции NO.

Результаты диссертационного исследования являются фундаментальной основой для разработки способов патогенетической терапии острого перитонита путем влияния на систему L-аргинин-NO.

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

Заключительные выводы и рекомендации по практическому использованию результатов, сформулированные в диссертационной работе Гусаковской Э.В., обоснованы и достоверны, что подтверждается анализом достаточного количества материала. Диссертантом использован комплекс методов по исследованию выраженности интоксикации, реакции лейкоцитов крови и брюшной полости, активности L-аргинин-NO системы, прооксидантно-антиоксидантного статуса, состояния эндотелия кровеносных сосудов и брюшины, а также современные методы статистической обработки, адекватные поставленным задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 12 научных конференциях, в том числе международных. Выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования соответствуют материалам диссертации и публикациям автора, логично



вытекают из результатов исследования и их обсуждения.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Соискателем Гусаковской Э.В. применен способ изучения роли NO различного происхождения при остром перитоните путем использования разных модуляторов системы L-аргинин-NO – субстрата NO-синтазы и ингибиторов фермента, а также их сочетания. Проведенное исследование позволило установить неблагоприятное влияние неселективного ингибитора NO-синтазы – L-NAME на развитие острого перитонита, что проявлялось в усугублении выраженности интоксикации, лейкоцитоза на местном и системном уровне с нарастанием ядерного сдвига нейтрофилов влево, угнетением активности фагоцитоза, повышением уровня нитратов/нитритов, сдвигом окислительно-восстановительного баланса, повреждения брюшины и эндотелия кровеносных сосудов. В то же время изолированное либо сочетанное введение субстрата NO-синтазы L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы фермента аминуганидина уменьшало вышеуказанные нарушения. Полученные результаты свидетельствуют о защитной роли конституциональных изоформ NO-синтазы при остром перитоните, указывая на необходимость поддержания их активности, а также о важности подавления продукции индуцируемой изоформой NO-синтазы избытка NO, обладающего неизбирательной цитотоксичностью.

Выводы, сформулированные на основании результатов диссертационного исследования, внедрены в учебный процесс учреждений образования (13 актов внедрения в Гродненском государственном медицинском университете, Белорусском государственном медицинском университете, Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете, Гомельском государственном медицинском университете), а разработанные 12 рационализаторских предложений могут быть применены при изучении патогенеза воспаления и перитонита.

Результаты диссертационного исследования имеют социальную и экономическую значимость на основании выявления терапевтических эффектов модуляторов системы L-аргинин-NO. После проведения клинических испытаний полученные данные могут быть использованы для усовершенствования патогенетической терапии перитонита в хирургической практике с целью повышения выживаемости и качества жизни пациентов, сокращения сроков пребывания в стационаре и экономических затрат на лечение.



## **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в научных изданиях, соответствующих пункту 19 Положения ВАК о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, а также 14 статей и 6 тезисов в сборниках материалов конференций. Результаты диссертационного исследования в опубликованных работах изложены полностью. Основные результаты диссертации были широко представлены на республиканских, всероссийских и международных конференциях и симпозиуме.

Таким образом, по опубликованности и апробации результатов диссертация Гусаковской Э.В. полностью соответствует п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» ВАК Республики Беларусь.

## **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация соискателя Гусаковской Э.В. оформлена в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190). Диссертация изложена на русском языке на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 5 глав с результатами исследований и их обсуждением, заключения, библиографического списка и приложений. В диссертации приведены 26 таблиц и 17 рисунков. Список использованной литературы представлен 187 источниками (из них 88 работ на русском языке и 99 на английском), список публикаций соискателя ученой степени – 26 работами. Структурные элементы диссертации логически взаимосвязаны, в них полностью отражены цель и задачи исследования.

## **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Диссертация Гусаковской Эрны Валерьевны «Обоснование патогенетической коррекции острого перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO» является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, свидетельствующей о научной зрелости соискателя и вносящей в совокупности значительный вклад в изучение

механизмов действия модуляторов NO-системы при развитии острого перитонита. Анализ материалов автореферата и диссертации, объема научных публикаций и личного вклада соискателя в выполненное научное исследование, выступлений на научных конференциях позволяет заключить о соответствии научной квалификации Гусаковской Э.В. ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Вопросы и замечания по диссертации**

Существенных замечаний по диссертационной работе Гусаковской Э.В. и автореферату нет. Однако в ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Можно ли считать отдельным объектом исследования переднюю брюшную стенку?

2. В подписи под рисунком 4.3 указан термин “десерозация”. Поясните, пожалуйста, что означает этот термин.

3. В списке сокращений приведено сокращение “р”, которое обозначено как критерий статистической значимости. Правильнее было бы обозначить его как критерий статистической значимости различий между группами.

Следует отметить, что данные вопросы и замечания не касаются сути работы и не влияют на общий положительный отзыв о ней.

### **Заключение**

По актуальности исследования, методическому уровню проведенных исследований, по подходу к решению поставленных задач, глубине выдвигаемых положений и обоснованности сформулированных автором выводов, а также в соответствии с требованиями п. 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 01.12.2011 г. № 561), предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, Гусаковской Эрне Валерьевне можно присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология», отрасли – «медицинские науки» за новые научно обоснованные данные о механизмах действия модуляторов NO-системы при развитии острого, включающие:

- установление влияния субстрата NO-синтазы L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы аминоксидина на нарушения при остром перитоните;
- разработку способа коррекции экспериментального перитонита путем



сочетанного применения L-аргинина и аминоксидина;

- определение антитоксического, иммуномодулирующего, антиоксидантного эффекта L-аргинина и аминоксидина, а также их защитного действия в отношении брюшины и эндотелия кровеносных сосудов;
- выявление положительной роли конституциональных изоформ NO-синтазы и негативных последствий активации индуцируемой изоформы фермента;
- обоснование патогенетической терапии острого перитонита посредством модуляции системы L-аргинин-NO.

Профессор кафедры технологии,  
физиологии и гигиены питания  
УО «Гродненский государственный  
университет им. Я. Купалы»,  
д.б.н., профессор

Н.П.Кануникова

13 июля 2023 г.

