

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Евсеева Анатолия Константиновича «Электрохимические технологии для диагностики и коррекции нарушений гомеостаза», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 05.17.03- Технология электрохимических процессов и защита от коррозии

Диссертационная работа Евсеева А.К. посвящена разработке диагностических и прогностических электрохимических технологий для исследования состояния пациентов с гипоксическими состояниями с помощью мониторинга потенциала разомкнутой цепи (ПРЦ) платинового электрода и уровня антиоксидантов в плазме крови, а также электрохимических методов коррекции гомеостаза, включая электросинтез биологически совместимых окисляющих растворов и электрохимическую «холодную» остановку внутрисосудистых кровотечений.

Актуальность темы выполненной работы.

Актуальность заявленной темы диссертационной работы не вызывает сомнения. Известно, что нарушения окислительно-восстановительной системы гомеостаза человека являются в настоящее время, весьма, распространенными при заболеваниях различной этиологии: нарушения эндогенного характера, острые хирургические вмешательства, трансплантация органов. Естественно, что своевременная коррекция методов лечения указанных нарушений требует оперативных и эффективных диагностических и прогностических методов исследования и контроля состояния пациентов. В связи с этим в настоящее время является актуальным проведение исследований по разработке новых высокоэффективных неинвазивных методов диагностики осложнений при лечении пациентов с гипоксическими состояниями после трансплантации органов, поскольку прогнозирование дисфункции трансплантированного органа должно своевременно сигнализировать клиницистам о необходимости коррекции тактики лечения пациента и избежать осложнений. Необходимо отметить, что особенно важно своевременно и достоверно прогнозировать и диагностировать криз отторжения органа с помощью неинвазивного метода, а имеющиеся в настоящее время методы диагностики криза являются инвазивными и травматичными. Актуальной проблемой до настоящего времени является создание биологически совместимых детоксицирующих растворов, содержащих активный кислород, для лечения таких социально значимых заболеваний, как эндогенные токсикозы и острые экзогенные отравления. Актуальной задачей является создание не травмирующего метода внутрисосудистого массивного кровотечения - «холодного» гемостаза – с помощью анодной коагуляции крови.

Глубокий и всесторонний анализ литературы позволил диссертанту выбрать для решения вышеперечисленных задач единую электрохимическую платформу и электрохимические методы, как наиболее гибкие, селективные, простые и мало затратные, для разработки высокоэффективных методов диагностики и коррекции лечения при различных гомеостатических нарушениях, основываясь на исследованиях предшественников: на модели Б. Норденстрема, рассматривающей организм в виде суммы закрытых электрохимических цепей, работах П. Сойера, а также на развитых в работах М. Гольдина теоретических и экспериментальных обоснованиях электрохимических механизмов взаимодействия форменных элементов крови с электропроводящими материалами. На основании вышесказанного тема диссертационной работы находится в русле современных тенденций в исследовании данной научной проблемы и практического решения её актуальных задач. Следует отметить, что часть представленной работы выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» Министерства образования и науки РФ.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (370 источников), методик исследования, результатов экспериментов и их обсуждения (6 разделов-глав), выводов, и приложения. Текст диссертации изложен на 279 страницах, содержит 42 таблицы и 130 рисунков.

Краткая характеристика содержания диссертации.

В первой главе сделан обзор отечественной и зарубежной литературы по развитию и современному состоянию электрохимических приложений в медицине.

Во второй главе описаны экспериментальные установки, электрохимические, спектрофотометрические и биологические методы исследования. В третьей главе описано измерение потенциала разомкнутой цепи платинового электрода в биологических средах. Четвертая глава посвящена измерениям антиоксидантной активности биологических сред. В пятой главе описан электросинтез растворов - доноров активного кислорода. В шестой главе описана разработка метода электрохимической коагуляции крови.

Исследовательская программа включает следующие пункты-задачи:

1. Анализ электрохимического поведения платинового электрода в бестоковом режиме в водных растворах и биологических средах, содержащих растворенный кислород и другие окислители, восстановители, антиоксиданты природного происхождения для создания стандартного метода предобработки рабочей поверхности электрода.
2. Разработка электрохимических экспресс методов определения антиоксидантной активности жидких сред организма для контроля состояния гомеостаза пациентов.

Исследование влияния ред - окс свойств тестируемых биологических жидкостей на величину и направление отклика потенциала платинового электрода в плазме крови пациентов с гипоксическими состояниями различной этиологии.

3. Выявление связи величины и знака ПРЦ платинового электрода в плазме крови с состоянием ред – окс системы гомеостаза для возможности прогнозирования состояния окислительного стресса либо торможения окислительных процессов в организме тестируемого пациента и разработка диагностических и прогностических электрохимических критериев при лечении пациентов с гипоксическими состояниями при трансплантации органов.
4. Разработка метода электросинтеза окисляющих растворов, содержащих доноры активного кислорода, обладающих бактерицидным действием для коррекции гипоксических состояний пациентов с экзо – и эндо – токсикозами и исследование кинетики окисления некоторых токсикантов.
5. Исследование влияние электрохимических параметров на образование сгустка в крови и плазме крови на электродах из нержавеющей стали, покрытых благородными металлами, для разработки метода «холодного» электрохимического гемостаза.

Следует отметить, что заявленная исследовательская программа является комплексной и практически исчерпывающей для решения сформулированной проблемы и поставленных задач, и не имеет аналогов в известной электрохимической и медицинской литературе.

Новизна исследования и полученных результатов.

Оценивая положительные стороны диссертации в целом, необходимо отметить важнейшие достижения диссертанта, составляющие основное содержание её научной новизны.

Впервые разработана электрохимическая методика стандартизации состояния рабочей поверхности платинового электрода для измерения ПРЦ в плазме крови и сыворотки крови, позволяющая получать достоверные и воспроизводимые результаты.

Впервые установлен статистически достоверный диапазон величин ПРЦ платинового электрода в сыворотке крови практически здоровых пациентов – найденный диапазон составляет от -60 до – 20 мВ относительно хлоридсеребряного электрода сравнения, разработанная электрохимическая методика обладает чувствительностью 84,6%, специфичностью 69,8%, точностью 84,1%. Сдвиги величин потенциала в положительную область соответствует преобладанию в организме окислительных процессов и сигнализирует о вероятности возникновения у пациента состояния окислительного стресса, сдвиги величин ПРЦ с отрицательную область соответствуют торможению окислительных процессов.

Впервые установлено, что изменение величины ПРЦ в плазме или в сыворотке крови пациента более чем на 25 мВ за время 24-36 часов свидетельствует о появлении осложнений.

Установлено совпадение волнообразных участков на зависимости ПРЦ платинового электрода в плазме крови от времени с клиническими данными наличия воспалительных процессов в организме пациентов.

Получены клинические доказательства применимости мониторинга смещения ПРЦ платинового электрода в сыворотке или плазме крови в качестве диагностического и прогностического критериев состояния пациентов.

Впервые разработано прямое определение антиоксидантной активности биологических сред с помощью ЦВА на стеклоуглеродном электроде электрохимически модифицированном гексацианоферратом кобальта и вольтамперометрический экспресс-метод на платиновом электроде с участием медиатора п-бензохинона.

Установлено, что результаты одновременного мониторинга величин ПРЦ платинового электрода в плазме крови и её антиоксидантной активности могут служить дополнительным критерием оценки состояния пациента, это крайне важно для своевременной коррекции методики лечения.

Впервые разработан процесс электросинтеза гемосовместимых окисляющих растворов – доноров активного кислорода - с физиологическим значением рН (7,2 – 7,4) в разбавленных сульфатно-хлоридных электролитах с содержанием хлорид - иона менее 1,5 мМ и установлена их бактерицидная активность по отношению к биологическим средам, содержащим грамотрицательную и грамположительную патогенную микрофлору.

Разработан метод «холодного» электрохимического эндovasкулярного гемостаза электродами из нержавеющей стали, покрытыми родием толщиной 0,01 мкм и предложен метод оптимизации процесса внутрисосудистой электрохимической коагуляции в зависимости от диаметра сосуда. В экспериментах на животных в условиях *in vivo* доказана практическая эффективность предложенного метода электрохимического эндovasкулярного гемостаза с помощью проводников с родиевым покрытием.

Даже краткое перечисление научных и практических достижений диссертанта показывает, что исследовательская программа практически выполнена с высокой результативностью.

Необходимо отметить, что весь комплекс исследований выполнен на высоком научном и экспериментальном уровнях. Достоверность, обоснованность результатов и выводов базируется на комплексном характере исследований с использованием современных физико-химических методов исследования, а также на сопоставлении полученных данных с

имеющимися в литературе результатами других авторов и проведенной статистической обработкой данных с использованием программного обеспечения Statistika 6.0 (StatSoft, США). На основании этого можно констатировать, что основные положения и выводы, изложенные в диссертации, научно обоснованы и экспериментально подтверждены.

Полученное новое Знание имеет высокую научную ценность и практическую значимость. Например, разработанные электрохимические методы диагностики заболевания дают возможность коррекции лечения у пациентов с трансплантированными органами: печенью, почкой и легкими, пациентов с септическими состояниями и острой церебральной патологией, разработаны диагностические и прогностические электрохимические критерии оценки тяжести состояния, вероятности возникновения осложнений и исхода заболевания пациентов с трансплантированными органами. Необходимо отметить, что преимущества разработанных методов состоят в неинвазивности, экспрессности и простоте определения.

Выводы соответствуют полученным результатам.

Основные положения диссертации опубликованы в 25 статьях, в том числе, 13 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, и 3 статьи в международных журналах, включенных в базы данных Scopus и Web of Science, опубликовано 32 тезиса докладов, получено 2 патента РФ. Т.е. основные положения диссертации известны широкой научной общественности.

Содержание диссертации и автореферата соответствуют содержанию публикаций.

По тексту диссертации имеются следующие замечания:

1. На стр. 70, (рис. 1.9) отсутствует цифровое обозначение элементов установки электрокоагуляции.
2. Стр. 86, как понимать 2 мл концентрированной серной кислоты, о какой конкретной концентрации идет речь?
3. Общее замечание- измеренные величины потенциалов не пересчитаны относительно нормального водородного электрода, как общепринятого в электрохимии электрода сравнения.
4. На стр. 147 - 150 (раздел 3.4.1.) Измерения ПРЦ стенки ЖКТ: платиновый электрод являлся измерительным, а серебряный – электродом сравнения, результаты измерения представлены в табл. 3.10. Пересчитаны ли величины ПРЦ относительно принятого ранее диссертантом хлоридсеребряного электрода сравнения?
5. На стр. 166-167 заявлено, что ЦВА сняты в диапазоне потенциалов от -400 до + 1000 мВ (х.с.э.), на рис.4.2 (а) и (б) анодная ветвь растянута до 1100 мВ.

6. На стр. 214, начало последнего абзаца и на стр. 215, второе предложение последнего абзаца – потеря смысла предложений.
7. Выводы 11-13 целесообразно объединить в один обобщающий.

Сделанные замечания не снижают ценности основных результатов и положений, защищаемых в диссертации. В целом, диссертация и ее основные выводы базируются на большом и достоверном экспериментальном материале, полученном при личном участии автора. Работа имеет высокий уровень научной новизны и практической значимости. Материал диссертации и автореферата изложен ясно и профессиональным языком, это свидетельствует о том, что диссертант является сложившимся ученым – исследователем высокой квалификации.

Диссертационная работа Евсеева А.К. является законченной научно- квалификационной работой и соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842). Работа соответствует паспорту специальности 05.17.03 – технология электрохимических процессов и защита от коррозии, имеет высокую общенаучную и практическую значимость, в которой развиты представления об использовании единой электрохимической платформы для разработки методов диагностики и коррекции лечения при различных гомеостатических нарушениях и решены конкретные задачи по созданию востребованных в медицинской практике высокоэффективных электрохимических методик.

Диссертационная работа Евсеева А.К. удовлетворяет всем требованиям ВАК к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 05.17.03 – технология электрохимических процессов и защита от коррозии.

Главный научный сотрудник ФГБУН
Института химии и хим. технологии
Сибирского отделения РАН,
доктор химических наук, профессор

Корниенко Василий Леонтьевич

Почтовый адрес: Академгородок, д.50/стр.24, учреждение науки
Красноярск, 660036, Россия, тел. (8-391) 205-1952
E-mail: kvl@icct.ru



Подпись Корниенко В.Л. заверяют
ученый секретарь ИХХТ СО РАН, к.х.н.

Шор Елена Александровна

04.03.2015г.