

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора В.Ф. Байтингера на диссертацию

Зеленина Николая Вадимовича

на тему: "Управление процессом заживления хирургической раны путем изменения активности р38 МАРК каскада", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 – пластическая хирургия.

Актуальность исследования

Теме патологических кожных рубцов, их коррекции и профилактике посвящено большое количество научных работ. Хирурги различных специальностей в большей или меньшей степени придерживаются желания пациенток получить после оперативного вмешательства оптимальный, т.е. нормотрофический кожный рубец. В настоящее время эта тема стала особенно актуальной для пациенток на открытых участках тела, например, перенесших операцию на щитовидной железе. Среди врачей хирургических специальностей стали популярными небольшое число, но весьма эффективных рекомендаций, позволяющих после планового оперативного вмешательства получить заживление раны первичным натяжением с образованием оптимального (идеального по Я.Золтану, 1974) кожного рубца: разрез кожи перпендикулярно «силовым линиям» - направлению мышечных движений, атравматическая техника оперативного вмешательства, бережное обращение с подкожной клетчаткой, четкое сопоставление и отсутствие натяжения в области кожной раны. Большой вклад в изучение механизмов формирования кожных рубцов различного клинико-морфологического типа внесли С.В. Логвинов с соавт. (2004) и А.Е. Белоусов (2005). С развитием пластической хирургии эстетическая сторона кожного рубца стала выходить на первый план. Она требует от хирурга не только высочайшего уровня оперативной техники, но и знаний закономерностей физиологического рубцевания кожной раны, умения вовремя остановить избыточный рост рубца. Эта идея получила свое развитие в экспериментальных исследованиях О.С. Озерской (2007), применявшей клеточные технологии для улучшения вида кожных рубцов. В настоящее время изучение механизмов заживления раны - это важнейшая цель для получения медицинских знаний, на которых базируется прогресс в пластической хирургии. При заживлении

раны происходят сложно координированные процессы взаимодействия клеток воспаления и формирующегося внеклеточного матрикса. Молекулярные сигналы обеспечиваются многочисленными посредниками и факторами роста. Эти реакции регулируются митогенами и хемоаттрактантами, а основное действие происходит на уровне мембраны клеток. Известно, что митогенактивированные протеинкиназы, были сформированы в процессе эволюции в мощные каскадные сигнальные пути, которым принадлежит важная роль в регуляции многих видов клеточной активности. Через них геном клетки может быстро реагировать как на внешние факторы, например, такие как ультрафиолетовое излучение, сильное тепловое воздействие, так и на многочисленные внутренние митогены, хемоаттрактанты и факторы роста изменением клеточной активности, дифференцировкой клеток и апоптозом.

Группа p-38 MAP-киназ является очень интересной для изучения процесса формирования соединительной ткани, так как управление активностью p-38 MAP-киназ может привести к появлению принципиально новых возможностей для заживления кожных ран и профилактики послеоперационных осложнений. В связи с этим актуальность исследования Н.В. Зеленина, посвященное изучению роли p-38 митогенактивированных протеинкиназ в формировании соединительной ткани формирующегося кожного рубца, не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна данной диссертационной работы подтверждается тем, что в ней было установлено, что блокада p38 MAP-киназного каскада в ранние сроки раневого процесса достоверно [■] влияет на характеристики формирующейся соединительной ткани рубца, модифицируя воспалительный процесс. Так, локальное введение в рану блокатора p38 MARK снижает выраженность нейтрофильной инфильтрации, модифицирует ответ клеток фибробластического ряда в зоне асептического повреждения. Кроме того, в ранние сроки раневого процесса при локальном применении ингибитора p38 MARK происходит снижение синтетической активности фибробластов. На более поздних сроках блокада p38 MARK приводит к значительному изменению механических характеристик формирующегося кожного рубца. Удастся добиться формирования кожного рубца,

при котором механические свойства кожи в области раны приближаются по своим показателям к показателям неповрежденной кожи. При этом достигаются хороший эстетический вид кожного рубца. Научная новизна сформулирована следующим образом: « Удалось добиться образования рубца, при котором механические свойства кожи в области рубца сильнее приближаются к показателям интактной кожи, чем в контроле. При этом рубец оказывается более тонким»

Выводы, к которым пришел автор исследования, вытекают из данных, полученных на большом объеме проведенных исследований по формированию соединительной ткани кожного рубца в контроле и в разные сроки после локального применения ингибитора р38 MARK (морфометрических, иммуногистохимических, иммунофлюоресцентных, электронномикроскопических). Результаты были подвергнуты статистической обработке и основаны на критерии уровня значимости p менее 0,05, что является достаточным для биологических и медицинских исследований. Цель и задачи, поставленные в работе, решены полностью.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Результаты диссертационной работы Н.В. Зеленина имеют большое значение для теоретической и практической медицины. Для пластической хирургии ее значение трудно переоценить, поскольку автор впервые предпринял большие усилия к изучению эстетической стороны формирующихся после операции кожных рубцов. Автору в эксперименте удалось показать, что пролонгированное локальное воздействие блокатора р38 MARK SB 203580 позволяет улучшить механические характеристики формирующегося рубца после хирургической кожно-мышечной раны, а также достичь хорошего (с точки зрения эстетики) его внешнего вида: остановив избыточный рост рубца. Автором был использован оригинальный способ интраоперационного однократного введения лекарственного средства с медленным высвобождением действующего вещества в зону репарации в условиях асептической раны. Разработанный способ изменения характеристик послеоперационного рубца под действием р38 MARK может быть использован как экспериментальная модель для проведения дальнейших исследований. После проведения соответствующих испытаний он перспективен для дальнейшей трансляции к применению в клинической практике. Результаты исследования Н.В.

Зеленина показывают, что блокатор p38 MAP-киназ SB 203580, который помещался внутрь полимерной рассасывающейся пленки, приводит к неосложненному заживлению кожно-мышечной раны с образованием достоверно более тонкого кожного рубца, чем в контрольных опытах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически обоснованы и вытекают из поставленных задач исследования. Исследование проведено на высоком методическом уровне с применением современных морфометрических, иммуногистохимических, иммунофлюоресцентных и электронно-микроскопических методик. Сравнимые группы адекватны по количеству и позволяют статистически обработать результаты исследования. Методы статистического анализа и выявленные результаты позволяют считать их достоверными, а полученные на основании их выводы - достоверными.

Следует отметить большое количество публикаций по теме исследования. Всего по теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 8 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации, 3 статьи в журналах, входящих в Scopus, 1 статья в журнале, входящем в WoS, и 4 – в материалах международных конференций.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Данные полученные в исследовании Н.В.Зеленина следует использовать при создании новых материалов (лекарственных плёнок, шовного материала) с включением в их состав блокаторов p38 MAPK. Это может способствовать улучшению эстетического результата в пластической и реконструктивной хирургии за счет контроля над процессом воспаления и формирования более эстетически качественного послеоперационного рубца.

Полимерная рассасывающаяся плёнка, имеющая в своем составе блокатор p38 MAP-киназ SB 203580, может быть использована в качестве покрытия силиконовых

имплантатов для эндопротезирования груди, ягодиц и голеней, что будет способствовать неосложнённому заживлению кожно-мышечной раны с образованием более тонкой капсулы вокруг имплантатов. Это может иметь большое практическое значение для профилактики образования послеоперационных контрактур после различных видов эндопротезирования.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Н.В. Зеленина написана в классическом стиле и изложена на 109 страницах рукописи. Она состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей использованные материалы и методы исследования, а также статистическую обработку результатов, главы собственных наблюдений, заключения и выводов. Диссертационное исследование иллюстрировано 47 рисунками и 4 таблицами. Список использованных в рукописи источников включает 197 работ отечественных и зарубежных авторов. Введение и обзор литературы написан очень содержательно, позволяющие четко обосновать цель и задачи исследования. Глава «Материал и методы исследования» представлены характеристика и объем фактического материала, методы исследования. Полученный материал был обработан вариационно-статистическим методом. «Результаты собственных исследований» описаны в соответствие с поставленными задачами. В «Заключении» автор обсуждает полученные результаты. Написано очень интересно, подробно, с привлечением данных отечественных и зарубежных авторов. Все 4 вывода сформулированы на основе лично полученного фактического материала и вытекают из содержания работы. Диссертация содержит очень важные идеи по разработке в будущем новой технологии профилактики капсульной контрактуры после аугментационной маммопластики. Текст диссертации содержит небольшое количество стилистических неточностей, однако логически выдержан, и диссертация представляет собой завершённое исследование. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.

1. Достоинства диссертации несомненные. Автор представленной работы стремится найти пути управления процессом заживления послеоперационной

кожной раны, которые бы позволили реализовать мечту многих поколений пациенток иметь малозаметный кожный рубец. Речь идет также о формировании в ближайшем будущем перечня параметров эстетической оценки кожных рубцов после первичного заживления операционной раны.

2. Несколько замечаний и вопросов:

А - Из всех сформулированных задач 4-я с несколько завышенными ожиданиями результата – «формирование послеоперационного рубца с заданными характеристиками». О каких заданных характеристиках идет речь? Перечислите их, пожалуйста;

Б – Отсутствует оценка кожных рубцов, например, согласно общепринятой Ванкуверской шкалы (T.Sullivan et al., 1990). Вместо этого, образные определения, а именно: « более тонкий рубец, заметные рубцы, грубые рубцы, качественные рубцы, минимальные рубцы, малозаметные рубцы, более тонкий рубец, узкий соединительнотканый рубец, некачественный рубец). Какие из них в будущем могут войти в перечень эстетической оценки кожных рубцов?

В – Насколько объективными являются тензометрические измерения механической прочности послеоперационного рубца? Какие еще существуют методы оценки механических характеристик (прочности) кожного рубца?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней.**

Диссертационная работа Зеленина Николая Вадимовича на тему «Управление процессом заживления хирургической раны путем изменения активности р38 МАРК каскада», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 - пластическая хирургия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для теоретической и практической медицины. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Н.В. Зеленина соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого 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.) «О порядке

присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности- 14.01.31 – пластическая хирургия.

Официальный оппонент.

Президент Автономной некоммерческой
организации «Научно-исследовательский
институт микрохирургии» г. Томск,
доктор медицинских наук, профессор,
специальность: 14.03.01 – Анатомия человека

Официальный оппонент, доктор

медицинских наук, профессор В.Ф.Байтингер Байтингер Владимир Федорович

Служебный адрес и телефон:

634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96

Тел.: 8(3822)645-753

Email: niimicro@yandex.ru

06.05.2019.

Подпись профессора В.Ф.Байтингера, заверяю

Ученый секретарь АНО «НИИ микрохирургии»

доктор медицинских наук



К.В. Селянинов