

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Е.А. Вольская



« 14 » 05 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Зеленина Николая Вадимовича "Управление процессом заживления хирургической раны путем изменения активности р38 МАРК каскада", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 - пластическая хирургия

Актуальность избранной темы

Тема диссертационного исследования является актуальной. Проблема заживления ран с образованием качественного рубца важна не только для пластической хирургии, но для всех хирургических специальностей. Ежегодно в мире выполняются миллионы хирургических операций, а наши возможности для получения качественного рубца очень ограничены. Использование современной хирургической техники и шовного материала не гарантирует пациенту образование аккуратного послеоперационного рубца, а методы воздействия на формирование рубца пока являются недостаточно эффективными. Это зависит, прежде всего, от того, что механизмы заживления раны и формирования соединительной ткани остаются нераскрытыми и пока не позволяют добиться качественного изменения результатов лечения.

Митоген -активируемые протеин киназы (МАРК) представляют собой несколько групп протеинкиназ, которым принадлежит важная роль в сигнальных системах, устроенных по каскадному типу, и позволяющих организму быстро трансформировать внешние воздействия или изменения во внутренней среде в различные проявления внутриклеточной активности, такие как дифференциация, функциональная активность клеток и их апоптоз. Изучение МАР-киназ имеет не только важное значение для понимания фундаментальных процессов в организме, но и при создании лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, ожогов и системных болезней. Эта работа интенсивно производится во всем мире и может привести к появлению новых возможностей для лечения и профилактики послеоперационных осложнений.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Работа выполнена при поддержке гранта № П803, реализуемого в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

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

Исследование, выполненное автором, обладает научной новизной. Впервые установлено, что блокада р38 МАР-киназного каскада в ранние сроки раневого процесса может изменять процесс заживления хирургической раны, и существенно влияет на характеристики формирующегося соединительнотканного рубца, который обладает улучшенными косметическими свойствами и сохраняет свои механические свойства. Доказано, что снижение синтетической активности фибробластов в зоне повреждения может происходить при локальном применении ингибитора р38 МАРК в ранние сроки раневого процесса.

Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов.

Изучение MAP-киназ имеет важное значение не только для понимания фундаментальных процессов в организме, но и при создании лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, ожогов и системных болезней.

Автору удалось показать, что действие блокатора р 38 MAP- киназ SB203580 реализуется при его местном применении в ране.

Это делает перспективным дальнейшие исследования с целью создания новых шовных материалов или имплантатов, обеспечивающих лучшие результаты лечения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования и полученные выводы могут быть использованы в других экспериментальных работах по изучению MAP - киназных сигнальных путей. Предложенная в работе модель локального действия ингибитора MAP -киназ на заживление хирургической раны позволяет исследовать и другие блокаторы или стимуляторы MAP-киназ. В связи с явным положительным эффектом блокатора р38 MAP-киназы SB 203580 на образование послеоперационного рубца имеет смысл подумать о проведении ограниченного клинического испытания. Перспективным направлением также является создание новых шовных материалов или имплантатов, включающих в свой состав блокаторы р38 MAP-киназ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Целью исследования Н.В.Зеленина было управление процессом заживления послеоперационной раны путём снижения активности митоген-активируемых протеинкиназы группы р38. Для достижения поставленной цели решены следующие задачи

1. На модели кожно-мышечной раны в условиях эксперимента исследовать закономерности процесса заживления хирургической раны при искусственном снижении активности р38 MAPK.

2. В условиях асептической хирургической кожно-мышечной раны при искусственном снижении активности р38 МАРК изучить экспрессию маркеров дифференцировки клеток фибробластического ряда, синтетическую активность фибробластов.

3. Определить механические характеристики формирующегося послеоперационного рубца при подавлении активности р38 МАРК каскада.

4. Разработать способ формирования послеоперационного рубца с заданными характеристиками посредством изменения активности р38 МАРК.

В соответствии с поставленной целью и сформулированными задачами автор пришел к следующим выводам.

1. Блокада р38 МАР-киназного каскада в ранние сроки раневого процесса в значительной степени модифицирует сам воспалительный процесс, влияя на различные его фазы – снижается выраженность нейтрофильной инфильтрации, подавляется выраженность фибробластической фазы воспаления.

2. Локальное введение блокатора р38 МАРК снижает привлечение прогениторных клеток фибробластического ряда в зону формирования послеоперационного рубца, повышает фиброкластическую активность, достоверно снижает интенсивность коллагенообразования в зоне формирующегося рубца с 3-х по 30-е сутки наблюдения.

3. Введение в рану блокатора р38 повышает прочностные характеристики формирующегося рубца – на 30-е сутки предел прочности достоверно превышает показатели контрольной группы – 9130 ± 341 и 7872 ± 237 кПа ($p < 0,05$).

4. Разработанный способ локального подавления р38 МАРК приводит к формированию достоверно более узкого послеоперационного рубца по сравнению с группой контроля (157,8 [120,11–206,45] мкм против 763,47

[334,1–1285,31] мкм ($p = 0,00001$) при сохранении прочностных характеристик рубца.

Выводы и положения диссертации обоснованно вытекают из результатов исследования и их достоверность подтверждена статистической обработкой.

***Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом,
замечания по оформлению.***

Диссертация написана в традиционной манере, грамотным языком, который содержит малочисленные стилистические неточности. Она состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей использованные в работе материалы и методы, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, списка использованных сокращений и списка литературы. Список литературы включает 197 работ отечественных и зарубежных авторов и включает в себя как основополагающие работы, так и современные исследования по теме диссертации.

Диссертация хорошо иллюстрирована 47 фотографиями результатов морфологических, иммуноцитохимических и электронноскопических исследований, а также 4 таблицами, подтверждающими выводы автора.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации Н.В.Зеленина полностью отражает ее содержание.

***Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации
в научной печати.***

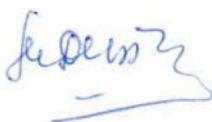
По теме диссертации опубликовано 21 работ, в том числе 8 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации, 3 статьи в журналах, входящих в Scopus, 1 статья в журнале, входящем в WoS, и 4 – в материалах международных конференций. Опубликованные научные статьи полностью отражают результаты и выводы диссертационного исследования.

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

Таким образом, диссертация Зеленина Николая Вадимовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению локального влияния блокатора р38 MAP -киназы на заживление хирургической кожно-мышечной раны, имеющей существенное значение для пластической хирургии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.31 -Пластическая хирургия.

Отзыв ведущей организации обсужден на расширенном заседании кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Протокол №6 от 16 мая 2019года

Заведующий кафедрой хирургических болезней
и клинической ангиологии ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
Доктор медицинских наук,
профессор



Магомед Дибирович Дибиров

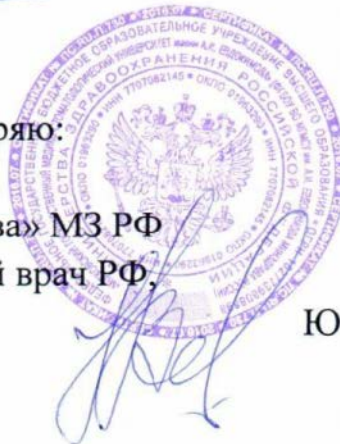
Подпись профессора Дибирова М.Д. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Заслуженный деятель науки, Заслуженный врач РФ,

Доктор медицинских наук, профессор



Ю.А Васюк