

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доктора медицинских наук Зелянина Александра Сергеевича о диссертации Зеленина Николая Вадимовича на тему "Управление процессом заживления хирургической раны путем изменения активности p38 MAPK каскада", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 – «пластическая хирургия».

Актуальность темы.

Изучение механизмов заживления раны и последующего образования рубца является одной из важнейших задач, стоящих перед пластической хирургией. Количество операций, выполняемых по самым различным показаниям, продолжает увеличиваться, однако, хирурги не могут с уверенностью прогнозировать качество послеоперационных рубцов. Между тем, рубец, полученный пациентом в результате хирургического вмешательства, может представлять для него новую проблему, а в арсенале хирурга не так много методов, позволяющих ее эффективно решить. В настоящее время проводится большое количество исследований, изучающих формирование соединительной ткани, выявляются все новые факторы, которые влияют на этот процесс, уточняется их роль в общем механизме заживления раны, однако пока он остается изученным далеко не полностью и в клинической практике отсутствуют препараты, которые улучшают формирование рубца.

Митоген-активируемые протеинкиназы это большая группа веществ, которые входят в сигнальные системы, позволяющие организму эффективно

реагировать на разные стимулы, которые поступают к клеткам, из внешней и внутренней среды. Во многих странах ведутся активные поиски веществ, как стимулирующих, так и блокирующих действие митоген-активируемых протеинкиназ. Влияние этих веществ на самые разнообразные проявления клеточной активности анализируются в условия экспериментальных моделей. Некоторые из них уже прошли клинические испытания и получили статус лекарств. Изучение роли MAP-киназы группы p38 в формировании соединительной ткани при заживлении раны почти не изучено и поэтому исследование Н.В.Зеленина представляет несомненный интерес, как в научном, так и в практическом плане.

Научная новизна.

Исследование носит полностью экспериментальный характер и достаточно хорошо спланировано. Автором была применена модель заживления раны, нанесенной в асептических условиях, которая позволяет изучать местное действие на рану специфического блокатора p38 MAP-киназного каскада - вещества SB 203580. Медленное поступление этого вещества в рану стало возможным благодаря включению его в состав медленно рассасывающейся пленки. На опытных и контрольных животных в равные временные сроки изучали структуру и механические свойства образующегося рубца при помощи современных методик световой и электронной микроскопии, иммуноцитохимии и тензометрии. Качество использованных в исследовании методики их количество достаточны для вынесения обоснованных выводов.

На экспериментальной модели автору удалось показать, что снижение активности p38 MAP-киназного каскада в ранние сроки раневого процесса изменяет его и влияет на характеристики рубца, образующегося на месте асептической кожно-мышечной раны. Местное использование блокатора p38 MAPK SB 203580 приводило к снижению синтетической активности фибробластов в ранние сроки заживления раны, однако к 30-м суткам после нанесения раны, удалось добиться образования более тонкого рубца, при

котором его механические свойства (показатели силы разрушающей нагрузки и точка перехода упругой деформации в пластическую деформацию) превышали соответствующие показатели в контроле. Исследование указывает на то, что р38 МАР- киназные сигнальные каскады имеют важное значение при заживлении раны, что позволяет надеяться на создание лекарственных препаратов, целенаправленно действующих на образование послеоперационных рубцов с оптимальными свойствами.

Можно согласиться с мнением автора, что существуют хорошие перспективы для внедрения результатов исследования в практику. Они заключаются в создании новых материалов (лекарственных плёнок, шовного материала, эндопротезов) с заданными свойствами – с включением в состав данных материалов блокаторов р38 МАРК. Однако это потребует дополнительных исследований и клинических испытаний.

Выводы и практические рекомендации могут быть внедрены как в исследовательскую деятельность научных организаций, так и в работу клинических подразделений, имея в виду клинические испытания, а также могут быть использованы при профессиональном образовании пластических хирургов.

Структура работы.

Диссертация изложена грамотным языком на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 197 источников, в том числе 43 работ отечественных и 154 зарубежных авторов, большая часть из которых была опубликована в течение последних 7 лет.

Работа апробирована на совместном заседании научно-лабораторного отдела, научного отдела клинической хирургии и научно-клинического отдела травматологии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Протокол № 1 от 02.07.2018 г.), международных и

всероссийских конференциях и конгрессах (в том числе и на VII Национальном конгрессе по пластической хирургии). Материалы диссертационного исследования автора опубликованы в 21 статье, 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. Во «Введении» автор обосновывает актуальность темы исследования, показывая научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» достаточно подробно описываются современные принципы лечения ран, фазы ее заживления и влияние на этот процесс различных факторов, имеющих значение в клинической практике. Показана роль митогенактивируемых протеинкиназных сигнальных систем как универсальных каскадных реакций, участвующих в разнообразных клеточных реакциях, и особенно подробно проанализированы известные факты о влиянии p38 MAP-киназы на развитие соединительной ткани. Приведены исследования по использованию блокаторов p38 MAP - киназ в клинической практике.

Приводимые соискателем факты просты и информативны, в них присутствует убедительность и критичность. Обзор литературы свидетельствует о высоком аналитическом потенциале диссертанта и позволяет ориентироваться в вопросах, изложенных автором при описании собственных исследований.

Из обзора литературы становится понятной цель исследования: изучение возможности управления процессом образования послеоперационного рубца путём снижения активности митогенактивируемой протеинкиназы группы p38.

В главе "Материал и методы" подробно описана методология исследования и статистическая обработка результатов. И то и другое выполнено на высоком уровне и не вызывает замечаний.

Глава 3 посвящена изложению результатов, полученных автором. Она состоит из 5 подразделов, посвященных изучению: особенностей формирования послеоперационного рубца в условиях локального подавления активности p38 MAP-киназы при заживлении кожно-мышечной раны и его механических свойств; оценки синтеза коллагена и дифференцировки фибробластов, а также изменения ультраструктуры клеток фибробластического ряда при снижении активности p38 MAP-киназного каскада.

Изложение собственных результатов исследования иллюстрировано 46 рисунками качественными микрофотографиями, полученными после исследования тканей при помощи современных методов количественной и качественной иммуноцитохимии, световой и электронной микроскопии. Статистически обработанный цифровой материал сведен в 4 таблицы, наглядно отражающие динамику процесса образования соединительной ткани и механические свойства рубца в разные сроки наблюдения.

Обсуждение полученных данных, проведено автором в соответствующих подглавах главы 3, а более общее обсуждение вынесено в заключение, где намечены перспективы для дальнейших исследований. Можно согласиться с автором, что научные перспективы для продолжения исследования по изучению влияния блокаторов или стимуляторов MAP киназного каскада на заживление ран очевидны. Для внедрения этих препаратов в клиническую практику необходимо и целесообразно проведение клинических испытаний. Другая перспектива, предлагаемая автором - создание покрытий для различных имплантатов, содержащих блокаторы p38 MAP-киназ, выглядит куда как более туманной, так как потребует новых экспериментальных исследований.

В соответствии с этим, хотелось бы поставить перед диссертантом следующие вопросы:

1. Какая доза блокатора р38 MAP-киназы SB 203580 является оптимальной в условиях клинического исследования.

2. Какими оптимальными характеристиками должен обладать носитель, содержащий блокатор р38 MAP-киназы SB 203580 в условиях клинического исследования.

Диссертационная работа Н.В.Зеленина охватывает основные вопросы актуальной научной проблемы и выполнена на высоком методическом уровне. Полученные автором результаты позволяют ему сформулировать выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

В целом, проведенное исследование можно оценить, как полезное для фундаментальной медицины. Оно дает основу, на которой могут строиться не только новые исследования о механизмах заживления ран, но и новые технологии, позволяющие получить качественно лучшие результаты лечения.

В замечаниях следует отнести недостатки форматирования рисунков. Рекомендуемый размер позволяет разместить 2 рисунка на странице с подписью к рисункам. Замечание не является принципиальным и несколько не уменьшают достоинств и положительной оценки представленной диссертационной работы. Результаты, полученные в ходе научных исследований, являются новыми и имеют важное научное и практическое значение.

Аннотация полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к ее оформлению нет.

Заключение.

Таким образом, диссертация Зеленина Николая Вадимовича на тему: "Управление процессом заживления хирургической раны путем изменения активности р38 MAPK каскада", представленная к официальной защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.31 – «пластическая хирургия» (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для пластической хирургии - изучение возможности управления процессом заживлением хирургической раны путем местного действия ингибитора р38 MAP-киназного каскада, что полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор - Зеленин Николай Вадимович достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.31 – «пластическая хирургия».

Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Зелянин Александр Сергеевич

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2
Тел. +7(499)2487784, e-mail: microsurgery@in

