

ОТЗЫВ

официального оппонент д.м.н., профессора Грачева Николая Сергеевича на диссертацию Сухова Андрея Владимировича «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия

Актуальность темы

Хронические, длительно незаживающие дефекты кожи (язвы, раны) сохраняют лидирующие позиции по распространенности среди пациентов пожилого и старческого возраста во многих странах мира, в том числе и в России, осложняя течение таких важнейших социально-значимых заболеваний, как сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, заболевания периферических вен и др. Проблема эффективного ранозаживления не менее остро стоит и в исходе масштабных реконструктивных хирургических вмешательств. Главную роль в ее возникновении играют ишемически-гипоксические расстройства и нарушение трофики кожи и подлежащих мягких тканей, инфекционный фактор, токсическое воздействие эндогенных продуктов метаболизма, лекарственных препаратов, нарушение хирургической техники и сочетание этих факторов. Поэтому понимание патогенетических механизмов развития заболевания, идентификация структурных и функциональных маркеров патологического процесса, поиск эффективных и безопасных методов профилактики и лечения острых и хронических повреждений кожи и мягких тканей составляет важное и актуальное направление современной хирургической науки.

В соответствии с современными представлениями каскад восстановления целостности тканей на месте раневого дефекта может быть нарушен на любом этапе заживления, приводя к формированию хронически-незаживающих ран. Различные медиаторы, включая факторы клеток воспаления, факторы роста, протеазы, такие как матриксные

металлопротеиназы, клеточные и экстрацеллюлярные агенты, играют важнейшую роль в данном процессе. Естественное течение ранозаживления может быть нарушено также и целым комплексом эндогенных причин, таких как сахарный диабет. Присутствие указанных факторов обуславливает в подавляющем большинстве случаев торможение или невозможность заживления раны и трансформацию ее в хроническую форму.

В современной хирургии предложено несколько подходов к лечению и профилактике раневого дефекта. Помимо операционных приемов одним из таких направлений является использование отрицательного давления, повязок и топических форм, содержащих металлосодержащие вещества, различные соединения и препараты йода и др. Многочисленные лекарственные формы, содержащие антибиотики и синтетические противомикробные средства, были разработаны для борьбы с возбудителями, колонизирующими раны. Одним из наиболее важных этапов на пути лечения таких ран является очищение раневого дефекта от омертвевших и нежизнеспособных тканей. Этого можно добиваться как радикально – с использованием хирургических техник, так и консервативно – при помощи энзиматического воздействия. Как бы то ни было, цель таких воздействий – обнажить жизнеспособные, васкуляризованные ткани, способные к пролиферации, и заполнить раневое ложе мигрирующими эпителиальными клетками вместо того, чтобы сохранять некротизированные массы в области раны.

Изложенные рассуждения объясняют интерес к разработке эффективных методов борьбы с раневым процессом кожи и мягких тканей в исходе хирургического вмешательства, что делает выполненное А.В. Суховым исследование весьма своевременным и актуальным.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Проведение всех экспериментально-хирургических опытов автор осуществлял на лабораторных животных – белых крысах обоего пола и минипигах, полученных из сертифицированных питомников. Все

эксперименты проведены в достаточном количестве, объем исследований отвечает поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов. С целью определения достоверности полученных результатов автор проводил статистическую обработку экспериментальных данных параметрическими (одномерный дисперсионный анализ, ANOVA, критерий Тьюки) и непараметрическими (критерий Уилкоксона, критерий Манна-Уитни) методами.

На основании проведенного экспериментально-хирургического исследования, основанного на воспроизведении трех моделей ранозаживления – линейной раны у крыс, циркулярной полнослойной неосложненной раны у крыс и кожной Z-образной пластики округлого дефекта кожи с планированием перемещаемых кожных лоскутов по Лимбергу у минипигов, автором установлены лечебные возможности 1% коллоидного раствора наночастиц оксида церия в форме водорастворимого гидрогеля при его курсовом топическом применении на область раневого дефекта и формирующегося рубцового соединения.

Диссертантом показано, что местное применение 1% наноформы оксида церия сопровождается ускорением формирования кожного соединения линейного дефекта, сокращением сроков заживления циркулярного полнослойного дефекта кожи у грызунов, при этом сокращение сроков заживления обусловлено ограничением масштаба воспалительного процесса, более ранней васкуляризацией формирующихся грануляций, активацией пролиферации и дифференцировки фибробластов, выполняющих раневое ложе. Результатами изученной экспериментально-хирургической технологии, кроме того, служат сокращение площади рубцового соединения, улучшение его косметических свойств при сравнении с контролем при повышении прочностных характеристик формирующегося рубца. Автором также установлено, что использование инновационного местного средства в эксперименте на крупных животных приводило к однонаправленным с

грызунами оптимизации косметических и механических свойств рубца в исходе кожной пластики.

Несомненным элементом новизны работы является то, что автором была продемонстрирована возможность метода лазерной speckle-фотометрии для оценки ангиогенеза в открытой кожной ране на ранних этапах ранозаживления.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы А.В. Сухова являются экспериментальным обоснованием эффективности перспективного консервативного подхода к лечению плоскостных и линейных ран кожи с использованием топической жидкой лекарственной формы наночастиц оксида церия. Диссертантом установлены важнейшие патогенетические процессы и механизмы, воздействие на которые позволяет активизировать репаративные процессы в рамках изученной патологии с редукцией фазы воспаления и формирования грубых рубцовых образований. Большое практическое значение имеет экспериментальная валидация метода лазерной speckle-визуализации для оценки интенсивности поверхностного кровотока в регенерирующей ране.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные диссертантом в ходе выполнения работы, используются в учебном процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в работе научного семинара кафедры фундаментальной медицины НИЯУ МИФИ.

Оценка объема, структуры и содержания работы

Диссертантом убедительно обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы. Четко сформулированы цель и задачи исследования,

на которые в ходе работы даны убедительные ответы. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 137 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, двух глав с описанием собственных результатов исследования, главы заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы.

Первая глава посвящена обзору литературы: современным представлениям о механизмах возникновения раневых поражений кожи и мягких тканей и принципам его лечения. В данной главе автор предпринимает попытку систематического анализа общих закономерностей развития патологического процесса в коже и обосновывает, в связи с этим, возможные точки приложения репаративных средств различных групп. Андрей Владимирович подробно останавливается на ключевых стадиях процесса ранозаживления, с привлечением современных литературных источников показывает патогенетическую значимость гемостаза, фазы воспаления, ремоделирования и эпителизации в континууме репаративного процесса. Автор подробно останавливается на биологических свойствах церия и его содержащих наночастиц.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования. В главе 2 автор очень подробно обосновывает выбор моделей формирования экспериментальной хирургической патологии, указывает вид экспериментальных животных, их количество, а также приводит детальное описание методов, которые использовались в работе, с иллюстрацией функциональных возможностей методов применительно к выполненной работе. Следует отметить, что автор комплексно подошел к разработке методологической основы работы и наряду с использованием безусловно информативных традиционных методов исследования также очень удачно применил и функциональные возможности морфологии, иммуноферментного анализа и лазерной спеклвизуализации. Также в данной главе дается химическая структура исследуемого вещества и препарата сравнения.

В третьей главе автор описывает влияние топического применения 1% коллоидного раствора наночастиц оксида церия в смеси с N-ацетил-6-аминогексановой кислотой в форме водорастворимого гидрогеля на область линейной и полнослойной раны кожи лабораторной крысы. Приводятся доказательства ускорения ранозаживления, на основании комплексной оценки раны по шкале SCAR обосновываются косметические преимущества местного использования наночастиц церия. В данной главе автор попытался объяснить выявленные эффекты ограничением интенсивности воспалительной реакции (по данным морфологического исследования тканей раны на различных этапах заживления, по данным ИФА определения активности про- и противовоспалительных цитокинов, активности локальных антирадикальных процессов). Также в третьей главе автор описал функциональные возможности метода лазерной визуализации поверхностно расположенных сосудов в комплексной оценке интенсивности ангиогенеза в регенерирующей ране.

В четвертой главе представлены результаты проведения эксперимента на минипигах, которым осуществлялась Z-образная кожная пластика с формированием лоскутов по Лимбергу. Андрей Владимирович представил исчерпывающие доказательства улучшения косметических результатов хирургического вмешательства на фоне курсового топического использования гидрогеля, содержащего 1% коллоидный раствор наночастиц оксида церия в смеси с N-ацетил-6-аминогексановой кислотой.

В главе «Заключение» диссертант еще раз останавливается на ключевых положениях, обосновывающих концепцию и актуальность проведения диссертационного исследования. А.В. Сухов достаточно квалифицированно обобщает и анализирует результаты собственных экспериментальных исследований, сравнивая их с литературными данными. Кроме того, в рамках своего диссертационного проекта обрисовывает перспективы дальнейшего развития темы диссертационной работы.

Выводы вытекают из полученных автором результатов и отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные

для решения задачи. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Основные положения работы достаточно полно представлены в публикациях по теме диссертации, среди которых следует отметить наличие трех публикаций в центральных рецензируемых журналах и изданиях и 1 патента на изобретение.

Общие замечания по диссертационной работе

Работа хорошо оформлена, имеющиеся отдельные стилистические ошибки не снижают её достоинства.

Кроме того, для поддержания дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Насколько по Вашему мнению было бы эффективно использование повязок с наночастицами оксида церия для стимуляции ранозаживления?

2. Наблюдали ли Вы инфекционные осложнения в Вашем эксперименте и изучали ли Вы противомикробный потенциал гидрогеля с наночастицами церия?

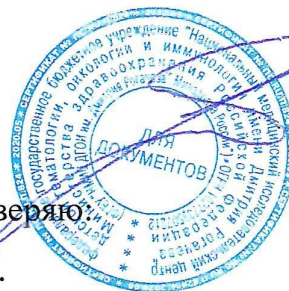
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сухова Андрея Владимировича на тему «Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже в эксперименте» является самостоятельно выполненным завершённым научным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи хирургии по поиску новых безопасных подходов повышения эффективности хирургического лечения кожных ран. Полученные данные, несомненно, имеют ценность для теоретической и практической медицины. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объёму проведенных исследований представленная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, А.В. Сухов, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора – директор Института детской хирургии и онкологии, заведующий кафедрой хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии



Н.С. Грачев

Подпись д.м.н., профессора Грачева Н.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

д.м.н., профессор

07.02.2024г.



Е.А. Спиридонова

Адрес: г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Тел. (495) 287-65-70

Электронная почта: info@fnkc.ru