

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Енгенова Никоса Михайловича на тему «Патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность

Диссертационная работа Н.М. Енгенова посвящена актуальной проблеме патологической физиологии – установлению закономерностей и особенностей патогенетических механизмов раневого процесса у пациентов после абдоминальной герниопластики первичных и послеоперационных грыж передней брюшной стенки. Большинство работ по изучению раневого процесса после герниопластики посвящены поиску объективных критериев процесса на уровне локальных сдвигов в ране на различных сроках послеоперационного периода, тогда как в доступных источниках литературы отсутствуют данные о закономерностях нейроэндокринной регуляции у пациентов с грыжами живота. Имеющиеся биомеханические и биохимические теории патологии мышечно-апоневротического комплекса передней брюшной стенки пациентов с грыжами живота не позволяют систематизировать полученные данные и сформировать целостную концепцию патогенеза раневого процесса после герниопластики.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Н.М. Енгенова построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, анализ и

обобщение результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Материалы результатов собственных исследований представлены в пяти главах.

Объем диссертации составляет 450 страницы, содержит 155 таблиц, 115 рисунков. Список литературы содержит 252 источников (93 кириллицей, 159 латиницей).

Во введении Н.М. Енгенов излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как грыжевые дефекты передней брюшной стенки до настоящего времени отличаются высокой распространенностью (3,9 до 18,3%) и являются серьезной медико-социальной проблемой. Автор формулирует концепцию взаимосвязи многоуровневых патогенетических механизмов раневого процесса, вовлеченных в обеспечение гомеостаза тканей передней брюшной стенки у пациентов с грыжами живота, включающих центральные и периферические звенья нервной, эндокринной и иммунной регуляции. Обосновывает целесообразность исследования реактивности нейроэндокринной системы, поскольку хирургическое вмешательство является стресс-реакцией организма и может проявляться гетерогенными изменениями локальных (тканевых) морфогенетических процессов, а, учитывая существование генетически различной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси предполагает участие модулирующих ее состояние звеньев (симпато-адреналового, КТРГ-вазопрессинового, цитокинового и эйкозаноидного). Кроме того, цитокины и эйкозаноиды являются важнейшими регуляторными молекулами в контроле течения морфогенетических процессов в тканях раны в ответ на повреждение, могут определять характер заживления тканевых дефектов и создавать условия для развития осложнений после герниопластики. Подтверждением наличия нарушений тканевого гомеостаза в динамике раневого процесса у пациентов после безнатяжной абдоминальной герниопластики служат регистрируемые многими исследователями осложнения, связанные с инвазией синтетических имплантов - серомы

послеоперационного шва, клеточные инфильтраты, миграция протеза, кишечные свищи и кисты в области расположения сетки, спаечная кишечная непроходимость, отторжение импланта. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о возможной роли дисплазии соединительной ткани в нарушении классических механизмов патогенеза воспалительно-репаративного процесса в поврежденных тканях, что может быть причиной формирования послеоперационных грыж живота.

Глава I посвящена детальному анализу современных сведений о патогенезе раневого процесса. Изложены имеющиеся к настоящему времени биомеханическая и биохимическая концепции патогенеза грыжевых дефектов, основанные на изучении локальных изменений в тканях передней брюшной стенки и системных нарушений состава межклеточного матрикса соединительных тканей, обусловленных их генетически детерминированной дисплазией. Представлены сведения о роли нейроэндокринной системы в контроле стресс-обусловленных реакций организма, участии адренорецепции в модуляции секреторной активности кортикотропцитов аденогипофиза. Обоснована центральная роль кортизола, как эффекторного гормона, в реализации регуляторных влияний нейроэндокринной системы. Освещены возможные механизмы гетерогенной реакции кортизол-продуцирующих клеток на действие стрессорных факторов. Диссертант описал участие про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции продукции нейrogормонов, а также в отдельной подглаве представил данные литературы об их значении в контроле воспалительно-репаративного процесса. В этой главе автор также подробно охарактеризовал морфогенетические процессы, определяющие характер течения и регуляцию раневого процесса.

В главе II «Материалы и методы исследований» представлены характеристика групп обследованных пациентов, дизайн исследования и методы исследования. Работа состоит из трех этапов исследования, каждый из которых выполняется в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

В данной главе подробно описаны иммуноферментные методы

определения уровня гормонов, цитокинов и эйкозаноидов в крови пациентов, подробно изложена методика цитологического определения активности адренорецепторов эритроцитов, биохимического исследования компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей и эластонографии передней брюшной стенки. Для проведения статистического анализа результатов автор использовал лицензионный пакет прикладных программ MedStat. Этот анализ данных включал в себя оценку их распределения на нормальность, анализ межгрупповых различий количественных показателей, корреляционный анализ. Данная часть диссертационной работы Н.М. Енгенова изложена достаточно подробно и, при необходимости, все описываемые методы могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части **Результаты и обсуждение**, которая содержит 5 глав результатов собственного исследования, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов, очевидно, что все использованные подходы были адекватны поставленным задачам. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III описаны характер изменения кортизолемии у пациентов до и в течение 10-ти суток после аллогерниопластики, на основании чего были выделены подгруппы: нормореактивные, гиперреактивные и гипореактивные. Отражены результаты оценки генетически детерминированной реактивности α - и β -адренорецепторов эритроцитов их трактовка в разных подгруппах больных, описана и достаточно полно проиллюстрирована динамика адренокортикотропного гормона и уровня натрия в крови обследованных пациентов.

В главе IV автором выявлены динамика показателей системного воспалительного ответа у пациентов с грыжами живота, особенности исходного уровня провоспалительных ($IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$) и противовоспалительных ($IL-4$, $TGF-\beta$) цитокинов, эйкозаноидов (PGE_2 и LTB_4) и их динамики в течение 10-ти суток после выполнения

протезирующей герниопластики, а также представлены результаты оценки взаимоотношения про- и противовоспалительных цитокинов (интерцитокиновый коэффициент), анти- и фиброгенных эйкозаноидов.

В главе V автор описал особенности динамики компонентов межклеточного матрикса соединительных тканей, разделив их на показатели коллагенолиза, биосинтеза и репарации. В сравнительном аспекте проанализировал взаимоотношения разнонаправленных факторов, используя коэффициент метаболизма коллагена, у пациентов с различной реакцией кортизолемии на протезирующую герниопластику.

В главе VI представлены данные корреляционного анализа изученных показателей у пациентов с неосложненным течением раневого процесса после герниопластики в соответствии с его фазами: воспаления, пролиферации и репарации. При этом сравнивались показатели, исходя из научной концепции работы о многоуровневой регуляции. Выявлены и описаны особенности патогенетических механизмов у пациентов с нормо-, гипер- и гипореактивностью нейроэндокринной регуляции, мощность модулирующих звеньев, показана роль цитокинов в регуляции состояния ГГНС и метаболизме соединительных тканей. Дифференцированы проявления адаптационных и компенсаторных механизмов патогенеза раневого процесса. Объективизация эффективного заживления была основана на эластосонографии передней брюшной стенки в различных зонах.

В главе VII показана роль функциональной обратной связи кортизол-АКТГ, модулирующих звеньев регуляции нейроэндокринной регуляции, цитокиновой и эйкозаноидной реакции, их значение в контроле метаболизма межклеточного вещества соединительных тканей передней брюшной стенки у пациентов с осложненным течением раневого процесса после герниопластики. Показана динамика показателя жесткости тканей передней брюшной стенки, полученного при ультразвуковом исследовании, подтверждающая неэффективное заживление тканевого дефекта.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» автор сопоставил все выявленные патогенетические механизмы в рамках единой концепции патогенеза раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки, используя в их трактовке новейшие научные сведения. Основываясь на установленных зарубежными учеными данных о физиологических эффектах гормонов нейроэндокринной системы, цитокинов и эйкозаноидов, выявил адаптационные и компенсаторные механизмы патогенеза, а также проявления нарушений регуляторных механизмов у пациентов с различным исходом раневого процесса.

Выводы работы не вызывают сомнения, научно обоснованы, полностью отражают решение поставленных задач, изложены лаконично, четко и аргументированы цифровыми данными. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации впервые изучены закономерности реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Впервые описана роль клеточной адренореактивности, цитокинов и простагландина E₂ как модулирующих звеньев регуляции секреции АКТГ и кортизола, продемонстрированы их взаимоотношения у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами живота. У пациентов с различной реактивностью кортизолемии проанализирована динамика цитокинов и эйкозаноидов в различные фазы раневого процесса после герниопластики, установлены их индивидуальные особенности с позиций контроля морфогенетических процессов. На основе корреляционного анализа изучены особенности патогенеза неосложненного и осложненного раневого процесса у пациентов с грыжами живота.

Замечания по работе:

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве замечания можно отметить большое количество табличного материала, который можно было бы представить в виде приложения.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Были ли включены в исследование пациенты с рецидивными послеоперационными грыжами?
2. Как объяснить патогенетические механизмы реализации липокортинового эффекта кортизола на липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты?
3. Какие направления патогенетически обоснованной коррекции могут быть предложены для повышения эффективности хирургического лечения, снижения частоты осложнений после аллогерниопластики?

Заключение

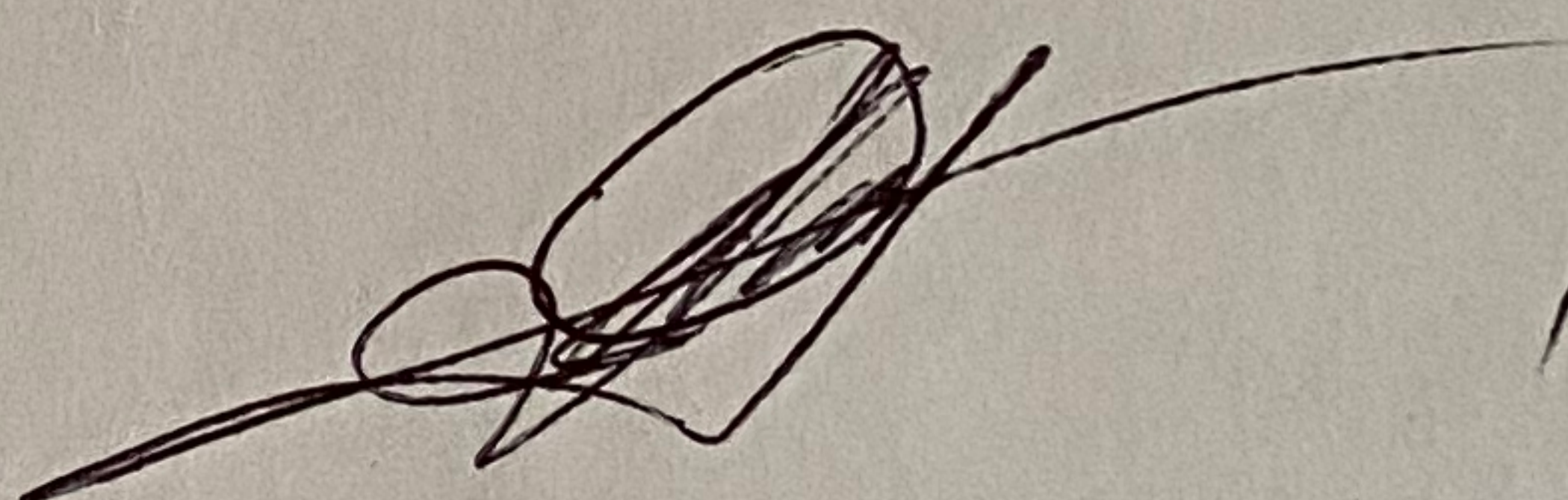
По теме диссертации Н.М. Енгенова опубликовано 18 печатных работ, из которых 11 статей в рецензируемых журналах, 3 статьи в научных журналах Украины и 4 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов.

Н.М. Енгеновым выполнена большая по фактическому материалу, актуальная в концептуальном плане и важная в фундаментальном и в прикладном аспекте работа, которая закладывает основу нового научного направления в проблеме патофизиологии раневого процесса. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важными в расшифровке патогенеза раневого процесса при грыжах живота. Сформулированные диссертантом основные положения работы и выводы открывают перспективы для дальнейшего выполнения серии фундаментальных и клинических исследований.

§ 2. Кле... Работа Енгенова Никоса Михайловича «Патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
лауреат Государственной премии Украины
в области науки и техники,
заведующий кафедрой общей хирургии
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»



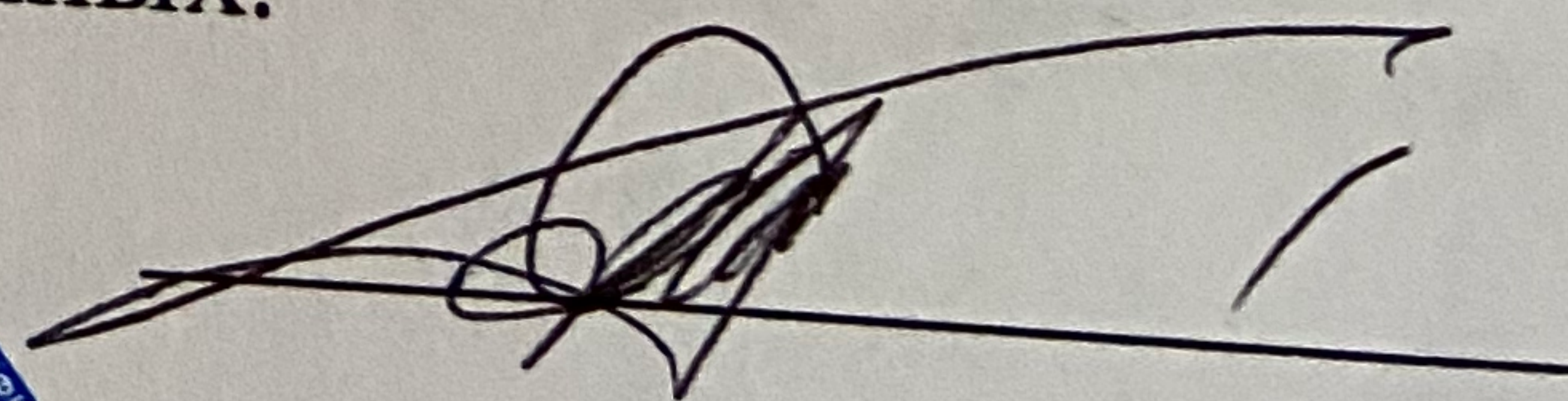
В. Ю. Михайличенко

Телефон (3652) 55-49-11

Электронный адрес office@csmu.strace.ru

Почтовый адрес: Российская Федерация, Республика Крым,
295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Официальный оппонент д.мед.н., профессор В.Ю.Михайличенко согласен на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись профессора В.Ю.Михайличенко заверяю
Проректор по научной деятельности ФГАОУ ВО «КФУ
им. В.И.Вернадского», профессор



Кубышкин А.В.