

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры патологической физиологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,

доктора медицинских наук Ляминой Светланы Владимировны на диссертацию Копасова Андрея Евгеньевича «Патогенетическое обоснование влияния ожирения на осложнения после абдоминопластики», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – «Патологическая физиология»

Актуальность исследования

В настоящее время ожирение – чрезвычайно актуальная и весьма распространенная проблема практического здравоохранения. Изучение механизмов влияния ожирения на развитие особенностей послеоперационного периода и осложнения после хирургического вмешательства – весьма значимое направление не только с точки зрения патофизиологии, но и область, имеющая несомненное практическое значение, поскольку позволяет определить наиболее значимые в практическом плане маркеры и параметры, воздействие на которые позволит выработать оптимальные алгоритмы ведения и дальнейшего наблюдения за данной категорией пациентов. Диссертация Копасова А.Е. «Патогенетическое обоснование влияния ожирения на осложнения после абдоминопластики» посвящена изучению патогенетической роли хемокинов в нарушении межклеточных взаимодействий, лежащих в основе развития послеоперационных осложнений после процедуры абдоминопластики у пациентов с ожирением. В данной работе особое внимание уделено исследованию экспрессии хемокинов и цитокинов в клетках крови, кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также их роли в развитии воспаления и других осложнений в послеоперационном периоде после абдоминопластики у пациентов с ожирением.

Основной частью работы является исследование экспрессии хемокинов и их рецепторов, которые координируют миграцию клеток иммунной системы в очаг воспаления. В работе подробно изучена особенность экспрессии хемокинов, ассоциированных с разными популяциями клеток, в том числе, нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, кератиноцитами и фибробластами кожи, а также адипоцитами. В работе также проведен сравнительный анализ экспрессии хемокинов у больных ожирением и лиц с нормальной массой тела после абдоминопластики. Все указанные аспекты определяют актуальность диссертационного исследования.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Копасова А.Е. подтверждается обоснованно спланированным дизайном исследования, выполненным на достаточном объеме представленного материала, включающем результаты обследования 320 пациентов, среди которых 196 пациента с ожирением, 32 – с избыточной массой тела и 92 пациента с нормальной массой тела. Исследование проведено с использованием современных методик и стандартизованных тест-систем, что позволяет сделать заключение о валидности полученных данных. Автором применены адекватные методы статистической обработки данных.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и имеют научное подтверждение. Выводы четко сформулированы и логично вытекают из результатов проведенного исследования. Полученные результаты позволили раскрыть положения, выносимые соискателем на защиту. На основании результатов исследования выдвинуты новые научные положения и предложены конкретные практические рекомендации.

Научная новизна полученных результатов, положений, выводов, рекомендаций

Автором впервые показано, что уровни ряда хемокинов (CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) в клетках кожи, имеющих отношение к развитию и поддержанию воспаления в коже, достоверно повышены при ожирении, по сравнению с показателями пациентов с нормальной массой тела.

Установлено, что при выраженном ожирении (II и III степени) достоверно повышена экспрессия рецепторов CCR1, CCR2, CCR5 хемокинов, а также рецепторов CXCR3, CXCR4, CCR3, CCR10, регулирующих секрецию хемокинов кератиноцитами и фибробластами кожи.

В клетках кожи, выделенных при проведении абдоминопластики, при ожирении автором выявлен повышенный уровень хемокинов CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL24 и CCL27, при снижении уровней хемокинов CCL17, CCL22 и CCL28, регулирующих активность кератиноцитов и фибробластов кожи, что указывает на нарушение хемокиновой и цитокиновой регуляции при ожирении и является основой для развития осложнений после операции абдоминопластики.

Показано, что при ожирении в фибробластах и кератиноцитах кожи повышена экспрессия белков, ассоциированных с киназой mTOR, преимущественно первого комплекса mTORC1. Также повышена активность вторичных мессенджеров – фактора 4E-BP1 и рибосомальной киназы p70-S6K1, передающих сигналы для синтеза белка.

Установлено, что при ожирении III степени достоверно снижен мембранный потенциал митохондрий адипоцитов. Показано влияние контаминации кожи

бактериальными и грибковыми патогенами на отдаленные результаты и частоту осложнений после операции абдоминопластики.

На основе полученных А.Е. Копасовым теоретических результатов сформулированы практические рекомендации по тактике предоперационной подготовки пациентов, направленной на предупреждение осложнений у лиц с ожирением после абдоминопластики.

С участием автора разработан ряд модифицированных лабораторных методов исследования, которые используются в практической работе ФГБНУ «НИИОПП» по данному направлению.

Оценка практической значимости полученных результатов

Практическая значимость результатов диссертационной работы не вызывает сомнений и состоит в выявлении новых знаний об активности хемокинов и их рецепторов в клетках и в сыворотке крови, а также в образцах подкожно-жировой ткани, полученной из зоны оперативного вмешательства при проведении абдоминопластики.

Уникальность практической значимости результатов диссертационной работы обосновывается полученными данными о вкладе в понимание процессов патогенеза послеоперационных осложнений у пациентов после абдоминопластики. Полученные в диссертационном исследовании данные открывают новые возможности для улучшения диагностики и разработки патогенетических подходов лечения.

Продемонстрирована значимость оценки экспрессии хемокинов семейства CCL в клетках жировой ткани, а также динамических изменений цитокинового профиля для прогнозирования развития послеоперационных осложнений у пациентов после абдоминопластики.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из которых 6 представлены статьями в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований. Основные результаты диссертационной работы доложены на российских конгрессах и конференциях, в том числе, с международным участием. Автореферат в полной мере соответствует структуре диссертации, отражая все полученные автором результаты.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Копасова А.Е. представлена на 160 страницах машинописного текста. В работе представлены все необходимые по требованиям ВАК разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение»,

«Выводы» и «Список литературы». Диссертационная работа аккуратно оформлена и хорошо иллюстрирована, содержит 14 рисунков и 47 таблиц. В списке цитируемой литературы приведено 322 источника, из которых 40 российских и 282 зарубежных источника.

В разделе «Введение» сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, положения, выносимые на защиту и личный вклад автора.

Глава «Обзор литературы» дает возможность ознакомиться с современными данными о роли и значимости ожирения как патогенетического фактора риска развития осложнений после хирургических операций, в том числе абдоминопластики. Автором подробно описаны результаты исследований по изучению уровня хемокинов в клетках крови, кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также их роли в развитии воспаления и других осложнений в послеоперационном периоде. Для пластической хирургии важно минимизировать воспалительный процесс в области операционного рубца и получить гладкий контур кожи, а ожирение (повышение индекса массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$) является фактором риска, отягчающим течение послеоперационного периода, которое ассоциировано с широким спектром хирургических осложнений.

В главе «Материалы и методы» представлены характеристики клинических групп пациентов, описаны методики использованных методов исследований, описание техники операции и практический ход работы. В разделе «Статистическая обработка результатов» приведены используемые методы статистического анализа, соответствующие современному уровню.

В третьей главе автором представлены полученные результаты исследования по изучению механизмов влияния ожирения на послеоперационный период после процедуры абдоминопластики у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, а именно: результаты изучения иммунного статуса у пациентов, уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов после абдоминопластики, уровни экспрессии провоспалительных хемокинов и цитокинов в клетках подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала при абдоминопластике, экспрессия рецепторов цитокинов клетками подкожно-жировой ткани, выделенными из операционного материала при абдоминопластике, особенности регуляции метаболизма клеток кожи, выделенных у пациентов при абдоминопластике, данные по частоте бактериальной и микозной контаминации кожи живота пациентов перед абдоминопластикой, динамическое наблюдение за пациентами после абдоминопластики с алгоритмом действий для минимизации осложнений после абдоминопластики.

Результаты исследования, представленные в главе 3, наглядно проиллюстрированы 14 рисунками и 47 таблицами.

В обсуждении автор анализирует, обобщает и сопоставляет полученные в ходе исследования результаты с данными отечественных и зарубежных исследований по изучаемой проблеме.

Выводы диссертационной работы соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных результатах исследования.

На основании полученных результатов, диссертантом сформулированы основные научные положения.

Практические рекомендации сформулированы лаконичны и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором, и носят прикладной характер.

Список литературы составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

Работа представляет собой целостное завершённое научное исследование, решающее актуальную научно-практическую задачу применения патогенетически обоснованных подходов ведения пациентов на основании комплексного клинико-лабораторного подхода с целью снижения частоты осложнений после процедуры абдоминопластики.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и объективно отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Разработанные положения и выводы позволяют дополнить и систематизировать решение задач по уточнению особенностей патогенеза формирующихся осложнений после выполнения абдоминопластики с учетом особенностей изменения цитокинового профиля, уровня хемокинов и их рецепторов у пациентов с ожирением. Полученные научные данные могут быть использованы для обоснования новых патогенетических подходов ведения пациентов с ожирением в предоперационном и послеоперационном периоде для минимизации возможных осложнений и повышения качества жизни пациентов.

В процессе ознакомления с работой возник ряд замечаний и вопросов:

1. Данные об уровне хемокинов и цитокинов в крови, коже, подкожно-жировой клетчатке и их рецепторов до и после операции представлены в смешанном виде, что затрудняет анализ работы. Представляется целесообразным более четкое структурирование групп и оцениваемых параметров.

2. В материале главы 3 представлен подраздел, содержащий данные о бактериальной и микозной контаминации кожи живота пациентов перед выполнением абдоминопластики; приводятся результаты, которые далее учитываются при составлении алгоритма действий для минимизации осложнений после абдоминопластики. Однако задачи по определению

этих параметров не были сформулированы автором как задачи исследования. Возможно, было бы целесообразно отразить данное направление при формулировке задач исследования.

3. В главе 2 при описании критериев исключения для пациентов, участвующих в исследовании, одним из них (№8 в списке критериев) является наличие сердечной недостаточности, гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Однако далее в работе приводятся данные о выявлении у пациентов, включенных в анализ, определенного процента артериальной гипертензии, гипотонии, ишемической болезни сердца, расцененных как осложнения ожирения, что патогенетически не подтверждено и является противоречием с исходно указанными критериями исключения. Необходимо уточнить возможную патогенетическую связь данных состояний с ожирением и степень возможного влияния на полученные результаты исследования.

4. При распределении пациентов по группам исследования в зависимости от величины индекса массы тела у пациентов женского пола выделена группа лиц, имевших избыточную массу тела ($n=32$), данные приведены в таблице 8 диссертационной работы. При анализе главы 2 подраздела 2.1 «Пациенты» и главы 3 подраздела 3.1 «Клиническая характеристика пациентов», а также ряда таблиц (32, 35), данная категория пациентов отнесена к лицам с нормальной массой тела. Тем не менее, избыточная масса тела пациентов уже предполагает наличие определенных метаболических изменений у обследуемых. Необходимо уточнить характеристики пациентов женского пола, включенных в группу лиц с нормальной массой тела для исключения возможного влияния на изменения оцениваемых показателей.

Заключение

Диссертация Копасова Андрея Евгеньевича «Патогенетическое обоснование влияния ожирения на осложнения после абдоминопластики», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой. Все представленные выводы обоснованы и базируются на полученных автором материалах и результатах, их обработке и интерпретации. Оформление работы отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Исследование Копасова А.Е. посвящено актуальной проблеме, проведено с использованием обширного набора современных методов, содержит уникальные результаты, исходя из которых, автор формулирует выводы и научно-практические рекомендации.

По актуальности, новизне и достоверности полученных данных, научно-практической значимости исследования, методическому уровню работы диссертация

соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней и присвоения ученых званий», утвержденным постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021), а ее автор, Копасов Андрей Евгеньевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология.

Профессор кафедры патологической физиологии,
Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Лямина Светлана Владимировна

« 28 » 11 _____ 2021 года.

Подпись доктора медицинских наук Ляминой Светланы Владимировны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

Сведения об авторе отзыва:

Светлана Владимировна Лямина, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д.20, стр.1
Телефон: 8 (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru