

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский
национальный исследовательский медицин-
ский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации академик РАН
Лукьянов Сергей Анатольевич



_____ 2021 г.

С.А. Лукьянов

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 темы диссертации. В настоящее время операции по изменению контуров живота широко распространены в мире, и в нашей стране их число увеличивается с каждым годом. По данным различных источников, частота осложнений после абдоминопластики колеблется от 2 до 28%, в среднем составляет 23,2% случаев. Причинами таких осложнений часто могут быть факторы, не зависящие от качества проведения операции: это ожирение, инфекционная контаминация кожи больного до операции, нарушение кровотока в области операции из-за индивидуальных анатомических особенностей кровеносного русла пациентов и др.

Наличие ожирения, по данным литературы, удлиняет сроки заживления ран, является причиной их заживления вторичным натяжением и приводит к развитию рубцов в месте операции. Ожирение сопряжено с метаболическими нарушениями в организме, которые

приводят к развитию воспалительного процесса и трофическим нарушениям кожи в области операционного шва. Считается, что при ожирении поддерживается состояние подострого воспаления в жировой ткани, связанное с секрецией провоспалительных цитокинов. Чем выше степень ожирения, тем вероятнее риск развития осложнений после проведения операции: некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки. Особую роль при этом могут играть хемокины, которые регулируют продвижение клеток иммунной системы в очаг воспаления.

Значение хемокинов определяется разнообразием их роли в организме. Клетки кожи секретируют хемокины, участвующие в заживлении ран, имеющие отношение к формированию рубцов на месте операционной раны, регулирующие межклеточные взаимодействия и воспаление в коже.

Активацию и дифференцировку кератиноцитов кожи контролируют клетки иммунной системы также за счёт цитокинов и хемокинов. При воспалении инфильтрирующие кожу лимфоциты экспрессируют рецепторы CXCR3, распознающие хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, которые в свою очередь нарушают пролиферацию кератиноцитов и их дифференцировку в кератиноциты. Фибробласты дермы продуцируют про-воспалительные хемокины CCL20, CCL24, CCL27, CXCL8, CXCL13, которые имеют отношение к развитию фиброза кожи.

В этой связи, предпринятая автором попытка оценить экспрессию хемокинов в клетках крови, кожи и подкожно-жировой клетчатки, а также изучить их роли в развитии воспаления и других осложнений в послеоперационном периоде после абдоминопластики у пациентов с ожирением несомненно актуальна и расширяет наши представления о механизмах регенерации тканей, и может способствовать разработке новых подходов к терапии послеоперационных ран.

Связь с планом научных исследований. Диссертационная работа А.Е. Копасова «Патогенетическое обоснование влияния ожирения на осложнения после абдоминопластики» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Содержание работы соответствует формуле специальности 3.3.3 - Патологическая физиология и области ее исследований.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна работы заключается в том, что автором получены результаты, позволившие сделать обобщения и выводы, представляющие интерес для биомедицинской науки. Прежде всего удалось показать, что до операции абдоминопластики пациенты с ожирением имеют изменения в иммунном статусе (тенденция к снижению доли CD19+ В-лимфоцитов - $P > 0,05$ и снижение уровня иммуноглобулинов IgG и IgA - $P < 0,05$), что может отразиться на развитии осложнений в послеоперационном периоде.

Установлено, что влияние ожирения на репаративные процессы после операции заключается в секреции провоспалительных цитокинов, снижении энергетического потенциала клеток в области операционного шва, нарушении межклеточных взаимодействий. 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, проведен сравнительный анализ экспрессии хемокинов у больных ожирением и лиц с нормальной массой тела после абдоминопластики. Так, было выявлено повышение экспрессии рецепторов CD16b, CD85a, CD282, CD11b, CD63, CD66b, TNFR1, TNFR2 и рецепторов для бактериальных пептидов FPR1 и FPR2 на нейтрофилах

крови пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, что может оказывать влияние на уровень воспаления в жировой ткани. На нейтрофилах крови обнаружена повышенная экспрессия хемокиновых рецепторов CXCR2, CXCR6, CXCR4, CXCR1. Установлена более высокая хемотаксическую активность нейтрофилов крови пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела после абдоминопластики. У пациентов с ожирением в периферической крови выявлен достоверно повышенный уровень CD4+ Т-лимфоцитов, Т-хелперов первого порядка, регуляторных Т-клеток, наивных Т-клеток и Т-клеток памяти. На субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов при ожирении выявлена повышенная экспрессия рецепторов CXCR4, CCR6, CCR7, CCR9, а также повышение рецепторов CCR5, CX3CR1, CXCR3 хемокинов на CD8+Т-лимфоцитах, что отражает их способность отвечать на регуляторные хемокины и накапливаться в жировой ткани.

В сыворотке крови у мужчин с ожирением на следующий день после абдоминопластики уровень цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-34 был достоверно выше по сравнению пациентами без ожирения, при этом зависимость уровня цитокинов сыворотки крови от содержания жировой массы тела более значимая, чем зависимость от ИМТ, так как именно количество жировой массы и число адипоцитов, секретирующих гормоны адипокины и цитокины, определяет уровень подострого воспаления в жировой ткани. Для женщин зависимость уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от количества жировой массы тела была даже более выражена, чем для мужчин. Установлено повышение уровней хемокинов в образцах подкожно-жировой ткани, выделенных при абдоминопластике от пациентов с ожирением по сравнению с пациентами нормальной массы тела, что также положительно коррелировало с повышением уровней провоспалительных цитокинов в соответствующих образцах.

Таким образом, было установлено достоверное повышение уровня хемокинов и их рецепторов, а также уровня провоспалительных цитокинов в образцах подкожно-жировой ткани пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, что, по мнению автора, является патогенетической основой развития осложнений после операции у пациентов с ожирением.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве проведенных исследований и базируются на анализе фактического материала с применением современных методов исследования и статистики, адекватных поставленной цели и задачам научной работы. Научные положения и выводы диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Результаты проведенного исследования имеют определенное теоретическое значение, так как на их основе сформулировано представление об одном из механизмов регенерации поврежденной ткани - патогенетической роли хемокинов в нарушении межклеточных взаимодействий, которые лежат в основе развития послеоперационных осложнений. Фундаментальные знания и полученные фактические данные, описанные в диссертации, могут быть использованы в работе научно-исследовательских коллективов, а также использоваться как учебный материал в составе курсов и лекций. Данное исследование продиктовано практическими задачами и его результаты актуальны для практического здравоохранения. Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с ожирением перед абдоминопластикой уже внедрен в практику работы в клинике пластической

хирургии и косметологии ООО «Фрау Клиник 1», Москва, а также в план преподавания учебного центра данной клиники.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные в диссертационном исследовании результаты и выводы важны для понимания патогенетической роли хемокинов в нарушении межклеточных взаимодействий, которые лежат в основе развития послеоперационных осложнений. Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с ожирением перед абдоминопластикой уже внедрен в практику работы в клинике пластической хирургии. Предложенные патогенетические подходы могут быть включены в программу обучения врачей-ординаторов и аспирантов по направлениям «фундаментальная и клиническая медицина», а также в программы обучения врачей на циклах профессиональной переподготовки, на курсах повышения квалификации и тематического усовершенствования.

Автореферат диссертации в достаточном объеме отражает основные направления проведенной научной работы. Принципиальных замечаний по диссертации Копасова А.Е. нет. В данной работе автором допущен ряд недочетов (описки в тексте), которые не влияют на положительное мнение о данной работе.

Заключение.

Диссертационная работа Копасова Андрея Евгеньевича «Патогенетическое обоснование влияния ожирения на осложнения после абдоминопластики», соответствует требованиям пунктов Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного рядом Постановлений Правительства РФ: №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает

присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол №4 от «24» ноября 2021 г.

Профессор кафедры патофизиологии
и клинической патофизиологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
14.03.03 – патологическая физиология

Порядин Геннадий Васильевич

Заведующий кафедрой патофизиологии
и клинической патофизиологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
14.03.03 – патологическая физиология

Салмаси Жан Мустафаевич

Подпись, профессора Порядина Г.В. и профессора Салмаси Ж.М. заверяю:
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
К.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. Телефон: (495) 434-03-29. Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru. Официальный сайт организации: <http://rsmu.ru>.