

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию Абрамяна Шмавона Маисовича «Механизмы гибели клеток при ишемии/реперфузии тканей при пластических операциях по коррекции контуров лица», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы

Изучение проблемы парадоксального ухудшения состояния организма на фоне реперфузии, возникающей после продолжительной ишемии, началось ещё в 1881 г., когда R. VonVolkmanн описал мышечную контрактуру, связанную с ишемией после перелома конечности. Минимальная продолжительность ишемии, после которой возникает выраженный реперфузионный синдром, составляет 40 мин. Ишемическое повреждение тканей влечет многочисленные клинические последствия, включая инфаркт миокарда, инсульт, компартмент-синдром, почечную недостаточность. Восстановление кровотока сопровождается развитием «второго удара», эффект которого по своим последствиям для организма может превосходить тяжесть исходного ишемического события. Формируется так называемая «ишемическая реперфузионная травма».

Таким образом, синдром ишемии/реперфузии может иметь фатальные последствия для пораженных органов, поскольку запускается активная воспалительная реакция, разрушающая клетки и ткани, провоцирующая функциональную несостоятельность и даже полную потерю функции органа. Поэтому данное диссертационное исследование, посвященное изучению сигналов аутофагии, апоптоза и некроптоза в клетках, выделенных в зоне оперативного вмешательства при проведении пластических операций по коррекции контура лица, актуально и поможет установить механизмы

развития состояния ишемии/реперфузии и соответственно разработать профилактику гибели клеток кожи и подкожно-жировой клетчатки при лифтинге лица.

В данной работе особое внимание уделено оценке уровней спонтанного и индуцированного церамидом апоптоза, которые позволяют прогнозировать развитие осложнений у пациентов в послеоперационном периоде, в том числе некроза шва, поскольку церамид-индуцированный апоптоз даёт возможность оценить «отложенную» гибель клеток, что важно с точки зрения состоятельности послеоперационного шва и возможного развития некроза.

Основной частью работы является исследование сигнальных путей гибели клеток. Установлено, что при кратковременной ишемии гибель клеток не столь значительна, так как в клетке активируются процессы аутофагии, что позволяет клетке пережить период кислородного голодания и затем восстановить свою функцию. Однако при более длительном процессе ишемии аутофагия сменяется активацией апоптоза. В данной работе изучены сигналы аутофагии и апоптоза в клетках кожи и подкожно-жировой ткани, выделенных из операционного материала до операции (контроль) и во время операции по коррекции контуров лица (лифтинг). Кроме того, были исследованы белки, сопряженные с некроптозом, который также рассматривается как регулируемый генами процесс гибели клеток.

Научная новизна и практическая значимость исследований

В диссертации Ш.М. Абрамяна представлены результаты, обладающие научной новизной и имеющие практическую значимость.

Так, автор впервые показал комплекс механизмов аутофагии, апоптоза и некроптоза в клетках, выделенных из операционного материала при лифтинге лица у женщин разного возраста на этапе первичной ишемии, а в конце операции на этапе реперфузии, вызванной наложением лигатуры операционной ишемии тканей.

Впервые показано, что наличие загара, полученного непосредственно перед операцией лифтинга, «катализирует» сигнальные пути гибели клеток

кожи и подкожно-жировой ткани и негативно сказывается на течении послеоперационного периода.

Автором впервые была изучена эффективность применения цитопротекторов в предоперационном периоде лифтинга лица, что позволило улучшить энергетический статус клеток в операционном поле и, соответственно, улучшило течение послеоперационного периода (длительность заживания, частоту осложнений, состояние рубца).

С участием автора разработана новая методика получения первичной культуры жизнеспособных клеток из операционного материала, которая позволяет изучать тонкие механизмы регуляции сигналов гибели клеток и возможность восстановления их жизнеспособности после ишемии, которая используется в практической работе ряда лабораторий ФГБНУ «НИИОПП» по данному направлению.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов подтверждается поставленными задачами, применением современных методик и подходов для решения поставленных задач, современных подходов и методов исследования, наличием обширного экспериментального материала, группы сравнения (контроля), интерпретацией полученных данных при помощи адекватных методов статистики. Научные выводы и положения обоснованы. Выводы диссертационной работы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований. Результаты исследования представлены и апробированы на международных и всероссийских научных конференциях и опубликованы в научных журналах, в том числе рекомендованных ВАК.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты данного исследования внедрены в практику предоперационной подготовки пациентов в Клинике пластической хирургии и косметологии профессора Блохина и доктора Вульфа ООО «Фрау Клиник», г. Москва, а также в план преподавания в Учебном Центре профессора Блохина и доктора Вульфа, Москва. Есть все основания рекомендовать использовать

результаты данной работы и в других клиниках, где выполняются подобные операции. Разработанные модификации лабораторных методов исследования используются в ряде лабораторий ФГБНУ «НИИОПП» для научно-исследовательской работы.

Краткая характеристика основного содержания диссертации.

Диссертационная работа Ш.М. Абрамяна построена по классической схеме, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов, материалов и методов исследования, главы, содержащей полученные результаты и их обсуждение, заключения, списка сокращений и списка литературы.

Во введении обосновывается актуальность исследования, формулируется цель и задачи диссертации, характеризуется степень научной новизны полученных результатов и их апробация, прописываются основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе автор представляет обзор литературных данных по тематике исследования. Состояние ишемии неизбежно при любой операции, так как её составной частью является лигирование сосудов, однако, снятие лигатуры и восстановление кровотока приводит к серьёзным метаболическим сдвигам, которые резко ухудшают состояние больного. Важным фактором успеха лифтинга лица является состояние клеток кожи до операции, так как состояние ишемии/реперфузии, которое неизбежно будет развиваться в конце любого оперативного вмешательства, может вызвать гибель значительного процента клеток в области операционной раны, что приведёт к осложнениям после лифтинга лица.

Для понимания процессов, происходящих в тканях при ишемии/реперфузии, проводятся исследования механизмов гибели клеток при этом состоянии. В настоящее время активно изучаются способы предотвращения повреждения тканей после ишемии. Эти мероприятия направлены на восстановление кровотока, поддержание высокого уровня оксигенации кожи, связывание и удаление свободных радикалов,

оказывающих повреждающее действие на клетки, восстановление функциональной активности митохондрий.

Автором отмечено, что практически нет работ по развитию ишемии/реперфузии при пластических операциях на лице. Поскольку имеются органоспецифические и тканеспецифические особенности этого процесса, то изучение состояния ишемии/реперфузии при пластике лица представляется не только теоретической задачей, но и практической, так как позволяет искать новые подходы к решению этой проблемы.

Вторая глава посвящена описанию группы пациентов в исследовании, методики лабораторных методов исследований, описание техники операции и практический ход работы, методы статистического анализа полученных данных. Методы исследования современны и соответствуют поставленным задачам.

В третьей главе автором представлены полученные результаты исследования. Показано, что в клетках кожи и подкожно-жировой ткани активированы разные механизмы гибели – апоптоз, некроптоз, а также активированы процессы аутофагии.

Установлено, что относительное содержание адипоцитов достоверно возрастает с возрастом, при этом снижается относительное содержание клеток эпителия.

Автором чётко показано, что доля макрофагов увеличивается с возрастом и в состоянии реперфузии доля макрофагов достоверно повышена по сравнению с контролем. Число лимфоцитов в жировой ткани с возрастом снижалось, а в период реперфузии их процент был достоверно выше, чем в контроле.

В основных популяциях клеток был измерен уровень спонтанного апоптоза. Установлено, что при реперфузии процент некроза достоверно ниже, чем процент клеток в апоптозе. Такие данные для клеток, выделенных при операции лифтинга лица, получены впервые. Было установлено, что наиболее подвержены апоптозу клетки эпителия.

В данной работе было также показано, что стареющая кожа лица реагирует на операцию повышенным уровнем спонтанного и С2-церамид-индуцированного апоптоза. Особенно это проявляется в период реперфузии, что указывает на то, что и после завершения операции клетки находятся в состоянии активации гибели. При этом есть определенный процент клеток, в которых аутофагия препятствует гибели клеток.

Через 3 часа после начала операции процент клеток с активированными сигналами аутофагии был намного выше процента клеток в апоптозе или некрозе, что указывает на то, что в этот период времени восстановление жизнедеятельности клеток весьма вероятно.

Установлено, что сигналы некроптоза активированы только в минимальном проценте клеток в контроле и достоверно возрастают в состоянии реперфузии.

Дополнительно проведено исследование, касающееся влияния хронической патологии зубов на послеоперационные осложнения после лифтинга лица. Несмотря на санацию зубов перед операцией, у пациентов с хроническим пульпитом и периодонтитом процент осложнений был выше, чем у пациентов без патологии зубов. Это указывает на важность сбора анамнеза перед операцией, чтобы оценивать все возможные риски развития осложнений.

Для уточнения возможности улучшить метаболизм клеток автор провел исследование на добровольцах, которые в течение 3 недель до начала операции лифтинга лица принимала препараты, повышающие энергетический потенциал митохондрий. При анализе послеоперационного состояния данных пациентов получено снижение числа осложнений и укорочение послеоперационного периода - первые обнадеживающие результаты по возможности купирования негативных последствий ишемии/реперфузии терапевтическими способами.

В целом диссертация Ш.М. Абрамяна является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, обеспечивающих достижение поставленной цели работы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет.

1. В работе не приведены данные по частоте развития осложнений при данной операции у мужчин, возможно, есть какие-то особенности операции у мужчин?
2. Вы показали активность 3 процессов гибели клеток при операции лифтинге лица – аутофагия, апоптоз и некроптоз. Какой из них наиболее важен, на Ваш взгляд, при развитии ишемии/реперфузии? Какова доля клеток с данными процессами при Ваших операциях?

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Ш.М. Абрамяна.

Общее заключение

Основные результаты работы опубликованы в 17 научных журналах, 5 из которых в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертационного исследования были представлены на ряде научных конференций и прошли успешную апробацию на научных семинарах.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, характеризуют результаты проведенных исследований.

Уровень решаемых задач представляется соответствующим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Содержание диссертации соответствует специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертационное исследование Абрамяна Шмавона Маисовича «Механизмы гибели клеток при ишемии/реперфузии тканей при пластических операциях по коррекции контуров лица» является завершенной научно-

квалификационной работой, содержащей решение научной задачи по изучению основных механизмов гибели клеток (аутофагии, апоптоза, некроптоза) при ишемии/реперфузии – состоянии, возникающем при хирургическом вмешательстве (лифтинге) на лице. Диссертация по своей форме, методологическому уровню, научному содержанию и актуальности полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук,
профессор

Власов Т.Д.

03.06.2025



Подпись руки заверяю: *Власов Т.Д.*
Специалист по кадрам
М.А. Лищелёва
"03" "06" 2025 г.

Данные об организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
<https://www.1spbgmu.ru/>
Телефон: +7 (812) 338-71-53. Электронный адрес: info@1spbgmu.ru