



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И. Вернадского»
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
проспект Академика Вернадского, 4
г. Симферополь, 295007
Тел.: +7(3652) 54-50-36
E-mail: cfuv@crimeaedu.ru
<http://cfuv.ru>

04 ИЮН 2025

№ 10/3-10/3946

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего
образования "Крымский
Федеральный университет имени
В.И. Вернадского"

Н.В. Любомирский

«04» июня 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» о научно-практической значимости диссертационной работы Абрамяна Шмавона Маисовича «Механизмы гибели клеток при ишемии/реперфузии тканей при пластических операциях по коррекции контуров лица», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Синдром ишемии/реперфузии может возникать в клинической практике в различных ситуациях, когда происходит восстановление магистрального кровотока в органе или каком-либо его сегменте, длительное время подвергавшемся ишемии. Другими словами, это совокупность осложнений после воздействия «повреждающей оксигенации», возникающих при

синдроме ишемии/реперфузии. следующих за восстановлением артериального кровотока в ранее ишемизированных органах и тканях.

Описано, что минимальная продолжительность ишемии, после которой возникает выраженный реперфузионный синдром, составляет 40 мин. В классических экспериментальных моделях синдрома ишемии/реперфузии при наложении турникета на обе задние конечности лабораторных крыс реперфузия после 6 часов гипоксии приводила к гибели 90-100% лабораторных животных в течение 48 часов. Как правило, если гипоксия длится менее 20 минут, как например в определенных случаях инфаркта миокарда, реперфузионный синдром не развивается. При продолжительности ишемии от 20 до 40 минут риск реперфузионных повреждений начинает увеличиваться.

Основной механизм развития реперфузионного синдрома заключается в массовой гибели клеток в очаге длительной гипоксии и накопление большой массы метаболитов и биологически-активных веществ. При восстановлении кровотока накопленные локально токсические факторы попадают в системный кровоток и быстро вовлекают в патологический процесс органы и ткани организма. Например, при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей по поводу их окклюзии продукты перекисного окисления, метаболиты анаэробного окисления, продукты клеточной гибели накапливаются в тканях, подвергшихся ишемическому воздействию. Большинство этих веществ обладает вазодилататорным действием и при их попадании в системный кровоток периферическое сопротивление в резистивных сосудах снижается и давление падает. Кроме того, продукты метаболизма ишемизированной ткани могут приводить к органной патологии. Практически у 50% больных, оперированных в плановом порядке, в раннем послеоперационном периоде наблюдают признаки острого почечного повреждения, причем в 1-2% случаев им требуется проведение заместительной почечной терапии; в 2-3% случаев возникают дыхательные расстройства по типу острого респираторного дистресс-синдрома.

Современная стратегия повышения эффективности лечения синдрома ишемии-реперфузии направлена на уменьшение риска массивной гибели клеток, чтобы избежать накопления продуктов распада и биологически-активных веществ, и достигается поиском в 4 направлениях: модулирование путей лучшего выживания клеток; защита клеток от окислительного повреждения; защита целостности клеточной мембраны; повышение энергетического потенциала клетки. Но пока данные стратегии с поиском наиболее эффективных препаратов отрабатываются только на уровне экспериментов.

Следует отметить, что для применения оптимальных и эффективных стратегий патогенетической коррекции как ишемических, так и реперфузионных поражений тканей и клеток, необходимо понимание механизмов гибели клеток. До настоящего времени вопрос превалирующего механизма клеточной гибели при ишемии/реперфузии не решен, а открытие и изучение новых механизмов клеточной гибели выдвигает их изучение в одну из актуальных задач. Операции лифтинга, которые легли в основу проведенного исследования, продолжаются примерно 2-3 часа, и за это время успевают развиться гипоксические изменения в клетках и в тканях с реперфузионными нарушениями при полноценном восстановлении кровотока. Целью проведенного Абрамяном Ш.М. исследования было комплексное исследование механизмов гибели клеток кожи и подкожно-жировой клетчатки, включающих оценку аутофагии, апоптоза и некроптоза в клетках, выделенных из операционного материала при лифтинге лица. Следует отметить, что установление механизмов гибели клеток, проведенное в работе, имеет большое как фундаментальное, так и прикладное значение и направлено на выявления новых мишеней для терапевтической коррекции последствий реперфузии при лифтинге лица.

Связь с планом научных исследований

Диссертационная работа Шмавона Маисовича Абрамяна «Механизмы гибели клеток при ишемии/реперфузии тканей при пластических операциях по

коррекции контуров лица» 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 и выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании была проанализирована экспрессия сигнальных белков, отвечающих за активацию процессов апоптоза, некроптоза и аутофагии, и показано, что одновременно в клетках кожи и подкожно-жировой ткани активированы разные механизмы гибели – апоптоз, некроптоз, а также активированы процессы аутофагии, которая должна, по определению, защищать клетки от гибели и позволить им сохранить жизнеспособность.

Автором впервые дана комплексная оценка механизмов аутофагии, апоптоза и некроптоза в клетках, выделенных из операционного материала при лифтинге лица у женщин разного возраста с загаром и без загара, на этапах первичной ишемии, а затем, в конце операции, на этапе реперфузии, после вызванной наложением лигатуры операционной ишемии тканей.

Автор показал, что наличие загара, полученного непосредственно перед операцией лифтинга, амплифицирует сигнальные пути гибели клеток кожи и подкожно-жировой ткани, что может негативно сказываться на течении послеоперационного периода.

Показано, что применение препаратов, повышающих энергетический потенциал клеток, в том числе янтарной кислоты, в течение 3-недельного периода перед операцией, достоверно улучшало состояние клеток, обуславливало снижение уровня экспрессии белков, сопряженных с апоптозом и некрозом, активировало процессы аутофагии. Это имело положительное влияние на состояние пациентов после операции.

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

Диссертационная работа адекватно спланирована для решения поставленных в исследовании задач. Достоверность результатов, выводов и положений диссертации, выносимых на защиту, определяется достаточным числом наблюдений с использованием современных методов исследования. Выводы диссертации обоснованы и базируются на анализе достаточного количества фактического материала с применением современных методов исследования. Объем проведенных исследований свидетельствует об объективности и достоверности полученных результатов. Проведенный анализ исследуемых параметров произведен корректно, с применением правильно выбранных методов статистической обработки, что позволило обосновать полученные результаты и сделать выводы. Апробация результатов исследования в форме докладов на научных конференциях и публикаций свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Результаты данного исследования важны для понимания механизмов ишемии/реперфузии, возникающих при пластических операциях. В своей работе автор подробно исследовал проблему и установил, что с момента начала недостатка кислорода происходит активация 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, а само переключение аутофагии и апоптоза регулируется комплексом белков с киназой mTOR. Именно комплексы, сформированные киназой mTOR, определяют сигналы аутофагии

для выживания или гибели клеток. Фундаментальные знания и полученные фактические данные, описанные в диссертации, могут быть использованы в дальнейшей работе научно-исследовательских коллективов по исследованию механизмов гибели клеток, а также использоваться как учебный материал в составе курсов и лекций, в том числе в области эстетической медицины.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты исследования могут быть использованы как практические рекомендации по тактике предоперационной подготовки пациентов перед лифтингом лица, в том числе применение в предоперационном периоде препаратов, повышающих мембранный потенциал митохондрий, в течение 21 дня до операции, что позволяет снизить число погибших клеток во время операции. Кроме того, результаты работы обосновывают необходимость уменьшения ультрафиолетовой нагрузки на кожу перед проведением хирургических вмешательств. Комплекс предоперационной подготовки уже внедрен в практику работы в клинике пластической хирургии и косметологии ООО «Фрау Клиник» (Москва), а также в план преподавания учебного центра данной клиники.

Оценка структуры, языка и стиля диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Ее материалы изложены на 183 страницах машинописного текста. Работа включает ряд традиционных разделов. Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования, её научную новизну, теоретическую и практическую значимость, характеризует свой личный вклад, формулирует цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Обзор данных литературы, где убедительно обосновывается необходимость выполнения диссертационной работы. Глава 2 включает описание пациентов, материала и методов в хорошо структурированном виде с подробным

описанием всех экспериментальных методов, используемых в процессе выполнения диссертационной работы, а также ссылки на работы с указанием первоисточника. Глава 3 содержит результаты исследования с их обсуждением, которая состоит из нескольких основных разделов, посвящённых отдельным аспектам диссертационной работы. В диссертации далее обозначены заключение, выводы, список сокращений и список цитируемой литературы: 46 отечественных и 329 иностранных источников. Работа проиллюстрирована 54 таблицами и 17 рисунками, что позволяет объективно оценить результаты работы. Диссертация изложена академичным языком, написана стилистически правильно и достаточно логично.

Полнота изложения материала диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты работы опубликованы в 17 научных публикациях, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты диссертационного исследования были представлены на 12 научных конференциях, в том числе 3 международных.

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности

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. При анализе материалов диссертации Ш.М.Абрамяна принципиальных замечаний нет. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а содержание диссертации соответствует специальности 3.3.3. Патологическая физиология: п. 1. Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма и

п. 2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению рецензируемой диссертационной работы нет, но хотелось бы получить пояснения автора по ряду моментов.

1. В качестве уточнения хотелось бы видеть в материалах работы время проведения операции у больных, а также информацию о наличии или отсутствии осложнений послеоперационного периода.
2. Диссертационное исследование проведено только на женщинах. А может ли гендерный фактор, по мнению автора, влиять на результаты, полученные в диссертации?
3. При операционных вмешательствах всегда развиваются воспалительные изменения тканей. Насколько воспаление может вносить свой вклад в механизмы повреждения клеток, а некроз быть одним из механизмов гибели клеток при гипоксии/реперфузии?

Заключение

Диссертационная работа Абрамяна Шмавона Маисовича «Механизмы гибели клеток при ишемии/реперфузии тканей при пластических операциях по коррекции контуров лица» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение современной научной задачи в области патофизиологии: изучение механизмов гибели клеток при ишемии/реперфузии в лицевой хирургии, а именно аутофагии, апоптоза и некроптоза в клетках в области оперативного вмешательства.

По актуальности темы, научной новизне, объему выполненных исследований и достоверности полученных данных диссертационная работа

