

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Плечевой Дины Владимировны на тему: «Улучшение репаративной регенерации в хирургии» (экспериментально-клиническое исследование) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия,

Актуальность темы диссертации Проблема восстановления нарушенных анатомических взаимоотношений и метаболизма раневых процессов при оперативных вмешательствах, активация процессов заживления в хирургии остается неизбежно актуальной. Решение ее в настоящее время развивается в рамках быстро развивающейся регенеративной медицины. Возможность регуляции биохимических процессов в организме является одной из наиболее перспективных направлений медицинской науки.

Многочисленные факторы влияют на процесс физиологической репарации и регенерации и часто оказывают на него негативное воздействие. К сожалению, этот процесс неуправляемый и в значительной мере из-за недостаточной изученности местных и системных механизмов, закономерностей и, соответственно, ограниченных средств воздействия.

Поэтому данная работа, цель и задачи исследования, направленные на разработку, изучение и патогенетически обоснованное внедрение в хирургическую практику лекарственных препаратов, способных увеличивать скорость и интенсивность физиологической регенерации являются в научно-практическом отношении несомненно актуальными.

В своем исследовании процессов регенерации автор основной акцент сделала на изучении метаболических возможностей производных пиримидина, в частности, 5-оксиметилурацила. Этот препарат обладает выраженными иммуномодулирующими, антиоксидантными, мембранопротекторными, анаболическими и антикатаболическими свойствами.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Работа основана на большом объеме клинических наблюдений (1746 больных) и 635 экспериментальных исследований. И клинические, и экспериментальные исследования методологически правильно построены, результаты их подвержены современному статистическому анализу, подтверждающему достоверность данных и научных выводов. В работе использованы высокоинформативные морфологические, молекулярно биологические и биохимические исследования, а также изучение микроциркуляции крови. В клиническом разделе исследования также привлечены современные методы диагностики. Все это позволяет получить достоверные и ценные в научно-практическом отношении результаты.

Структура диссертации. Диссертационная работа оформлена по традиционной структуре, изложена на 218 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, характеристику экспериментальных и клинических наблюдений и методов исследования, главы собственных исследований – экспериментальная и клиническая части, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Во введении автором раскрывается актуальность проблемы и необходимость применения стимуляторов регенерации в различных областях хирургии, а конкретно применение 5-оксиметилурацила с позиции его универсальных возможностей для широкого использования в комплексном лечении хирургических больных.

Цель исследования конкретна и отражает основное направление работы. Для решения поставленной цели определены 7 задач, они логично представляют этапы проведения научного исследования и отражают пути достижения поставленной цели.

В обзоре литературы автором использовано 437 литературных источников, из них 263 отечественных и 174 иностранных публикаций. В данной главе автором рассматриваются вопросы гомеостаза, генетической регуляции регенераторных процессов, компенсаторно-приспособительные реакции организма, механизмов регуляции регенераторных процессов, патогенетического течения регенераторного процесса и т.д. Глава представляет исчерпывающий информационный интерес и иллюстрирует необходимость исследований в данном направлении.

Вторая глава дает характеристику клинических наблюдений и использованных методов обследования. Все методы современны и информативны. Клинический раздел работы включает в себя характеристику 1746 хирургических больных различного профиля включенных в исследование.

В экспериментальной части выполненной на 532 белых беспородных крысах и на 123 кроликах породы «Шиншилла» изучено влияние различных лекарственных форм 5-оксиметилурацила на системные и локальные метаболические процессы. В этом гигантском по объему разделе работы созданы модели кожных ран, межкишечных анастомозов, ишемического инфаркта у экспериментальных животных, т.е. тех патологических процессов, для которых коррекция процессов регенерации актуальна. Проводился забор материала для микроскопического исследования, выделения суммарной РНК и построение кДНК, изучение интрамурального кровотока, определялась механическая прочность кишечных швов методом пневмопрессии, использовалась лазерная флоуметрия.

Данные исследований статистически обработаны.

В третьей главе представлен анализ результатов экспериментального исследования.

Гистологические исследования тканей области раны подтвердили, что при лечении ожога кожи 5-ОМУ эпидермис и дерма кожи приобретают исходную структуру уже к 25 дню лечения, тогда как в контроле наблюдается повреждение подлежащей соединительной ткани с разрастанием плотной неоформленной соединительной ткани. Этим объясняется значительное ускорение заживления ран в основной группе животных по сравнению с контрольной группой.

В модели кишечных анастомозов также выявлено положительное влияние системного и локального применения 5-оксиметилурацила на заживление соустьев, что подтверждено исследованием механической прочности анастомозов. Оно показало, что использованная комбинация лекарственных форм препарата способствует повышению механической прочности кишечных швов, особенно в критический период для возможного развития несостоятельности.

Весьма ценными в научном отношении являются результаты исследования применения 5-оксиметилурацила при остром инфаркте миокарда в эксперименте. Оно показало ускорение процессов резорбции некротизированных тканей, увеличение уровня экспрессии генов роста неоангиогенеза, увеличение количества новообразованных сосудов, что дает основание считать, что одним из ведущих механизмов репаративных процессов под влиянием 5-оксиметилурацила является улучшение микроциркуляции за счет стимуляции неоангиогенеза.

В четвертой главе представлены результаты клинической апробации данного препарата. Применение препарата при эрозивно-язвенном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при наложении межкишечных анастомозов, в качестве протекции для первичного заживления послеоперационных ран убедительно подтвердили доказанную в эксперименте эффективность препарата для стимуляции регенераторных процессов. Этот факт имеет большое практическое значение и должен привлечь внимание практических хирургов. Автором представлены клинические примеры, а в заключении выделены основные положения научно-квалификационной работы.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в ходе работы результаты и сами комплексные подходы к решению выбранной проблемы, безусловно, являются новыми. С целью улучшения регенераторных процессов при различных хирургических заболеваниях автором разработаны и внедрены новые лекарственные формы 5-оксиметилурацила и способы использования его в клинической практике. И об этом свидетельствуют многочисленные патенты.

В частности, разработана гелевая форма препарата как «Средство для ускорения заживления ран и регенерации тканей (Патент РФ № 2549987)», в

котором комплексное применение всех компонентов геля, в своей совокупности позволило получить лечебное средство, обладающее иммуномодулирующим, противоотечным, противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным, и ранозаживляющим действиями. На его основании внедрен новый «Способ лечения длительно незаживающих ран» (Патент РФ № 2564145), позволяющий быстро купировать местную воспалительную реакцию и улучшить эластичность и прочность кожного рубца.

Для улучшения результатов хирургического лечения после наложения кишечных анастомозов предложена «Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с сульфатом бария и оксиметилурацилом в форме сферы» (Патент РФ № 2275197), обладающая стабильностью, заданной временной деградацией и противовоспалительным действием в кишечнике. При этом в плановой хирургии профилактические мероприятия несостоятельности анастомоза дополнены «Способом предоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта» (Патент РФ № 2304973), позволяющий еще до операции создать оптимальные условия для заживления ран кишечника. В то же время, автором предложены «Способ интраоперационной профилактики несостоятельности анастомозов полых органов в хирургии желудочно-кишечного тракта» (Патент РФ № 2304972) и «Способ программируемой стимуляции репаративной регенерации в зоне шовной полосы анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (Патент РФ № 2421225), что в совокупности дает снижение количество несостоятельств анастомоза кишечника и хорошие ближайшие и отдаленные результаты операций.

«Способ эндоскопического лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у ангиокардиохирургических больных» (Патент РФ № 2322242) позволяет проводить дооперационную профилактику таких осложнений, как кровотечение из эрозий и язв, их перфорацию и пенетрацию.

Важным моментом является то, что разработанные лекарственные формы 5-оксиметилурацила позволяют создать необходимую концентрацию препарата в крови и тканях, что доказано оригинальным «Способом определения оксиметилурацила в крови» (Патент РФ № 2276360).

Все разработанные способы позволили автору представить свой, новый взгляд на решение проблемы стимуляции регенерации в хирургии.

Достоверность результатов исследований

Достоверность представленных автором в диссертационной работе результатов подтверждает ряд факторов. Внушительный объем первичного материала как экспериментального так и клинического с включением данных историй болезни пациентов, получавших препарат, архивных материалов; наличие большого объема специальных информативных методов исследования – пневмопрессия, лазерная флоуметрия, дополнительные

инструментальные методы обследования, включающие видеозендоскопические, рентгенологические и ультразвуковые. Данные лабораторных анализов, результаты гистологических и иммуногистохимических исследований, изучения экспрессии генов и выделение суммарной РНК и ДНК глубоко раскрывающие механизмы регенерации раневых дефектов. Автором для статистической обработки материала использованы современные методы компьютерной обработки данных, оформление, цифровое содержание таблиц, а также представленное графическое отражение материала в диаграммах, которые наглядны и понятны. Данные различных авторов по теме диссертации, включенные в литературный обзор, отражены на основании наиболее широко используемых и известных медицинских баз представленных в интернете и в печатном виде в журналах, монографиях, учебно-методических пособиях. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании анализа полученных результатов, соответствуют поставленным перед исследованием целям и задачам и в полном объеме отражены в работе.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты молекулярно биологических, морфологических и физиологических процессов в моделированных раневых дефектах показали таргентные зоны необходимого воздействия на процесс регенерации тканей. Это может послужить основой для разработки новых методов лечения ран или профилактики несостоятельности анастомозов. Результаты применения 5-оксиметилурацила в эксперименте и клинической практике показали улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения различных раневых процессов у хирургических больных, в частности, при наличии у них эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, формировании анастомозов на различных отделах кишечника, повысить скорость и физиологичность заживления послеоперационных ран брюшной стенки. Универсальность метаболических свойств препарата в различных формах положительно влияет на регенераторные процессы.

Разработанные автором способы применения препарата в комплексном лечении ран для стимуляции регенерации, позволяет улучшить результаты хирургического лечения за счет его способности стимулировать процессы физиологической регенерации, что приводит к ускорению и полноценному заживлению ран.

Проведенные исследования и полученные результаты нашли отражение в монографиях, методических рекомендациях для практических врачей, обучающихся в институтах последипломного образования и ВУЗах.

Исследование, выполненное Плечевой Д.В., является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным задачам, а полученные выводы на достаточном доказательном

уровне логически вытекают из полученных данных. Диссертация логически выстроена сохранена последовательность изложения материала и написана хорошим языком. Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы.

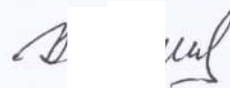
К сожалению, в диссертации много опечаток, нередко в ущерб акцентов именно на патофизиологии и морфологии раневых процессов обсуждается только влияние оксиметилурацила. Эти замечания не имеют принципиального значения, не умаляют общих достоинств работы.

Заключение

Диссертация Плечевой Дины Владимировны «Улучшение репаративной регенерации в хирургии» (экспериментально-клиническое исследование) представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором научных исследований представлено решение проблемы, связанной со стимуляцией регенераторных процессов в хирургии, позволяющий улучшить непосредственные результаты оперативного лечения больных различного профиля, что имеет важное научно-практическое значение для медицины.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Зав. кафедрой хирургии
факультета фундаментальной медицины,
руководитель отдела хирургии МНОЦ
ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова
Академик РАН, доктор мед. наук,
профессор



В.А.Кубышкин

Подпись Кубышкина В.А.

З а в е р я ю

Ученый секретарь МНОЦ МГУ

Им. М.В.Ломоносова доктор мед.наук



Я.А.Орлова