

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Енгенова Никоса Михайловича на тему «Патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

### **Актуальность**

Патогенез раневого процесса до настоящего времени остается важной и недостаточно изученной проблемой патологической физиологии, в связи с чем диссертация Н.М. Енгенова является актуальной и своевременной и посвящена выявлению закономерностей патогенетических механизмов раневого процесса после протезирующей герниопластики, исследованию особенностей патогенеза у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в динамике послеоперационного периода. Имеющиеся в литературе сведения о заживлении дефектов живота у пациентов после герниопластики касаются лишь отдельных, как правило, эффекторных звеньев патогенеза, которые укладываются в рамки биомеханической и биохимической концепций патогенеза грыж. Недавние молекулярно-биологические исследования соединительных тканей у пациентов с послеоперационными грыжами живота констатируют наличие нарушений их метаболизма, следствием которых становится дефектное заживление раны, формирование хронического воспалительного процесса и нарушение процесса рубцевания. Число операций по поводу рецидивов грыж после ранее перенесенных герниопластик остается значительным и практически не имеет тенденций к снижению, что определяет целесообразность дальнейших исследований факторов и патогенетических механизмов возникновения рецидивов и разработки признаков, указывающих на наличие дисплазии соединительной ткани и опасность возникновения рецидивов грыж.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Н.М. Енгенова построена по классической схеме, состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, анализ и обобщение результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Результаты собственных исследований представлены в пяти главах.

Объем диссертации составляет 450 страницы, содержит 155 таблиц, 115 рисунков. Список литературы содержит 252 источников (93 кириллицей, 159 латиницей).

Во введении автор обосновывает актуальность работы, ссылаясь на высокую распространенность грыж живота в хирургической практике. Поскольку 50-60% пациентов с грыжевыми дефектами передней брюшной стенки, как правило, имеют трудоспособный возраст, то данную патологию рассматривают как важную медико-социальную проблему. Автор обосновывает целесообразность включения различных уровней регуляции раневого процесса (центральных и периферических), что делает концепцию работы оригинальной и определяет ее научную новизну. Импонирует выбор автором кортизола в качестве эффекторного гормона, отражающего потенциальные возможности нейроэндокринной регуляции и реактивность стресс-лимитирующих систем организма, а также контролирующего метаболизм тканей передней брюшной стенки. Заслуживает внимания рассмотрение цитокинов и эйкозаноидов, с одной стороны, как модулирующих факторов секреции адренокортикотропного гормона, а с другой – как тканевых молекул, контролирующих морфогенез заживления ран передней брюшной стенки после герниопластики. Сведения литературы подтверждают роль дисплазии и метаболических нарушений соединительной ткани в возникновении первичных и послеоперационных грыж живота.

Автор обосновывает необходимость оценки патогенетических механизмов заживления у пациентов с неосложненным и осложненным течением раневого процесса после безнатяжной аллогерниопластики.

**Глава I** посвящена анализу данных современной научной литературы, касающихся различных аспектов патогенеза раневого процесса. Изложены основные положения биомеханической и биохимической концепций патогенеза грыжевых дефектов, подчеркивается ограниченность исследований рамками местных нарушений физико-химических свойств тканей передней брюшной стенки, а также изучением количественного дисбаланса разных типов коллагена, обусловленных недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Представлены новейшие сведения об участии  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, цитокинов и эйкозаноидов в разнонаправленных изменениях активности нейроэндокринной системы. Освещены данные о значении про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции секреции АКТГ. В отдельном разделе представлены механизмы функциональных эффектов различных цитокинов на течение фаз воспалительно-репаративного процесса. Детально описаны тканевые реакции в динамике заживления ран.

**В главе II «Материалы и методы исследований»** автор охарактеризовал группы обследованных пациентов, распределение их по полу и возрасту, представил дизайн и методы исследования. В данной главе подробно техника забора крови у пациентов, условия хранения материала, описаны иммуноферментные методы определения уровня гормонов, цитокинов и эйкозаноидов, методика определения активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов эритроцитов, биохимического исследования различных фракций оксипролина, фибриногена и гиалуроновой кислоты, эластосонография тканей передней брюшной стенки. Для проведения статистического анализа результатов автор использовал пакет прикладных программ MedStat.

В главе III описаны гетерогенные реакции кортизолемии у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами до и в динамике после протезирующей герниопластики, на основании чего были выделены подгруппы IA, IB, IIА и IIВ. В каждой подгруппе больных определена исходная активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов эритроцитов путем инкубации с различными дозами адреналина и комбинацией адреналина с адреноблокатором, исходный уровень и динамика изменений концентрации адренокортикотропного гормона и уровня натрия в крови обследованных пациентов, а также корреляционные связи между активирующими и ингибиторными компонентами регуляции нейроэндокринной системы.

В главе IV автором прослежена динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и эйкозаноидов, а также их количественные соотношения у пациентов различных подгрупп, в сравнительном аспекте проанализированы изменения степени прироста данных веществ, баланс цитокинов, обладающих про- и противовоспалительным действием, отношение антифибриногенного простагландина E<sub>2</sub> и профибриногенного лейкотриена B<sub>4</sub>.

В главе V автор описал особенности динамики различных форм оксипролина (свободного, пептидосвязанного и белковосвязанного), отражающих процессы распада коллагеновых структур и неофибриллогенеза, а также гликопротеина фибронектина и гиалуроновой кислоты, принимающих участие в адаптационных тканевых реакциях и процессе ремоделирования межклеточного вещества соединительных тканей.

В главе VI представлены данные об изменении корреляционных связей показателей, отражающих реализацию фаз воспаления, пролиферации и репарации у пациентов с неосложненным течением раневого процесса после герниопластики, причем в анализ были отобраны специфические для каждой фазы раневого процесса факторы с активирующим и ингибирующим эффектом. Оценка эффективности заживления была основана на ретроспективном анализе изученных ранее показателей, а также с учетом

результатов эластосонографии передней брюшной стенки на 10-е сутки послеоперационного периода и спустя 3 месяца после операции.

В главе VII выполнен корреляционный анализ фазово-специфических показателей раневого процесса у пациентов с осложненным течением раневого процесса после герниопластики с оценкой изменений жесткости тканей передней брюшной стенки, полученного при эластосонографии передней брюшной стенки.

В разделе «Анализ и обобщение результатов исследования» автор отразил все полученные результаты, сопровождая их описание собственной трактовкой выявленных особенностей патогенетических механизмов в различных подгруппах пациентов, логично сопоставляя их с современными научными фактами, полученным другими исследователями.

Выводы диссертационной работы изложены последовательно, отражают решение задач исследования, аргументированы соответствующими количественными показателями. Содержание работы в достаточной мере отражено в автореферате.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Благодаря использованию грамотно построенной концепции в диссертации Н.М.Енгенова получены новые фундаментальные сведения о закономерностях и особенностях центральных и периферических механизмов патогенеза раневого процесса у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. Впервые научно обоснована и установлена реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, показана ее зависимость от мощности и баланса модулирующих звеньев (адренореактивности клеток, симпато-адреналового и КТРГ-вазпорессинового звеньев, уровней цитокинов и эйкозаноидов) в течении каждой из фаз раневого процесса. Определены возможности

контроля морфогенетических процессов и метаболизма соединительных тканей в зоне раневого дефекта со стороны кортизола, цитокинов и эйкозаноидов у пациентов с первичными и послеоперационными грыжами после аллогерниопластики. С помощью корреляционного анализа вскрыты механизмы патогенеза раневого процесса при эффективном и неэффективном заживлении грыжевого дефекта передней брюшной стенки.

### **Замечания по работе:**

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально.

### **Заключение**

По теме диссертации Н.М. Енгенова опубликовано 18 печатных работ, из которых 11 статей в рецензируемых журналах, 3 статьи в других научных изданиях и 4 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов.

Н.М. Енгеновым самостоятельно выполнена актуальная, имеющая важное значения для фундаментальной науки и клинической практики работа, которая открывает перспективы разработки нового научного направления патологической физиологии раневого процесса у пациентов с грыжами живота. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным результатам, являются научно обоснованными и логичными. Сформулированные диссертантом основные положения отражают теоретическую и практическую важность работы.

Работа Енгенова Никоса Михайловича «Патогенетические механизмы раневого процесса у пациентов с грыжами передней брюшной стенки» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
директор Центра эндокринной хирургии,  
заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования  
Института неотложной и восстановительной хирургии  
имени В.К.Гусака МЗ ДНР

А. Г. Попандопуло

Тел.: +38 (062) 3414400

Тел./факс: +38 (062) 3414402

Электронный адрес [iurs@zdravdnr.ru](mailto:iurs@zdravdnr.ru)

Почтовый адрес: Донецкая Народная Республика,  
283045, г.Донецк, пр.Ленинский, 47

Официальный оппонент д.мед.н., профессор А.Г.Попандопуло согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

---

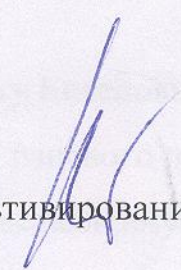
Подпись профессора А.Г.Попандопуло заверяю  
Начальник отдела кадров Института неотложной и  
восстановительной хирургии имени В.К.Гусака МЗ ДНР



заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования  
Института неотложной и восстановительной хирургии  
имени В.К.Гусака МЗ ДНР

  
А. Г. Попандопуло

Тел.: +38 (062) 3414400

Тел./факс: +38 (062) 3414402

Электронный адрес [iurs@zdravdnr.ru](mailto:iurs@zdravdnr.ru)

Почтовый адрес: Донецкая Народная Республика,  
283045, г.Донецк, пр.Ленинский, 47

Официальный оппонент д.мед.н., профессор А.Г.Попандопуло согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись профессора А.Г.Попандопуло заверяю  
Начальник отдела кадров Института неотложной и  
восстановительной хирургии имени В.К.Гусака МЗ ДНР

