

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сазоновой Елены Николаевны на диссертацию Кобеца Максима Владимировича «Ассоциация количества лейкоцитов, гормонов и цитокинов в крови с типом патологических рубцов кожи и результатом их лазерного лечения», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации определяется необходимостью решения ряда вопросов, периодически возникающих при дифференциальной диагностике патологических рубцов и их лечении. Наиболее точным методом диагностики считается морфологическое исследование рубцовой ткани, но нередко гипертрофические и келоидные рубцы имеют сходство клинических и морфологических признаков, что ведет к ошибкам не только в диагностике типа рубца, но и при выборе адекватного способа лечения. Другим нерешенным вопросом остается относительно низкая эффективность лечения патологических рубцов, хотя методы лечения разнообразны и многочисленны. До сих пор не выяснены причины разной эффективности лечения патологических рубцов, несмотря на достаточно глубокие знания молекулярных механизмов их патогенеза. Тесная связь патологических рубцов со снижением качества жизни пациентов, испытывающих физиологический и психологический дискомфорт, и высокая частота патологического рубцевания, даже при заживлении послеоперационных ран, диктуют необходимость продолжать поиск новых подходов к решению перечисленных вопросов. В последнее десятилетие в литературе стали появляться данные, демонстрирующие интерес исследователей к изменениям соотношения системных факторов при келоидах и гипертрофических рубцах кожи, что подтверждает актуальность избранной автором темы исследования. Детальное изучение соотношения циркулирующих в крови лейкоцитов, липидов,

цитокинов и гормонов, участвующих в регуляции метаболизма, сосудистых и клеточных реакций на повреждение, фиброзировании раны и ремоделировании рубца у женщин с разными типами рубцов кожи, необходимо для установления характера взаимосвязей между системными факторами и патологическим рубцеванием, определения особенностей этих взаимосвязей при гипертрофических и келоидных рубцах. Такие исследования дают возможность найти дополнительные маркеры для диагностики типа рубцов, объяснить причины разной эффективности их лечения и разработать прогностические критерии результата лечения.

Новизна основных выводов и полученных результатов

Результаты, полученные соискателем, дополняют и расширяют представление о патогенетических механизмах формирования патологических рубцов. Найдены изменения в соотношении системных факторов, ассоциированные с типом патологических рубцов и эффективностью их лазерного лечения. Установлено сопряжение обоих исследуемых типов патологических рубцов со сниженной концентрацией в крови противовоспалительного гормона кортизола, а также взаимосвязь гипертрофических рубцов с повышенным уровнем в крови фиброгенного трансформирующего фактора роста ($TGF-\beta_1$) и сниженным уровнем фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$) и половых стероидов, а келоидных рубцов – с высокими уровнями соматотропного гормона (СТГ) и $TNF-\alpha$, обладающих пролиферативным, фиброгенным и антиапоптотическим эффектами.

Доказана неоднородность патогенеза каждого типа исследуемых патологических рубцов. Впервые выявлена ассоциация положительного результата лазерного лечения гипертрофических рубцов с увеличенным количеством в крови сегментоядерных нейтрофилов и повышенным уровнем противовоспалительного гормона прогестерона. Отрицательный результат лечения сопряжен со сниженным уровнем пролактина и повышенными уровнями фиброгенных факторов – СТГ и $TGF-\beta_1$. Келоидные рубцы проявляют положительную динамику после лазерного лечения, если провоспалительные эффекты системных факторов компенсированы высоким уровнем в крови противовоспалительного цитокина IL-10. Отрицательный результат лазерного лечения келоидов связан с отсутствием в крови IL-10 и высоким уровнем $TNF-\alpha$ и СТГ, стимулирующих образование и рост келоида.

Пять выводов и три научных положения основаны на глубоком анализе результатов собственных исследований, обсужденных и сопоставленных с данными литературы.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Результаты представленного исследования имеют высокую значимость для теоретической и практической медицины. Теоретическая значимость состоит в раскрытии закономерностей формирования патологических рубцов и выявлении наиболее информативных системных факторов для диагностики типа патологического рубца (сегментоядерные нейтрофилы, кортизол, тестостерон, ФСГ, СТГ, TNF- α , TGF- β 1). Доказана ассоциация гипертрофии рубцовой ткани с повышенным содержанием в крови профиброзного цитокина TGF- β 1, а келоидогенеза – с высокими концентрациями фиброгенного СТГ и провоспалительного цитокина TNF- α . У каждого типа патологических рубцов обнаружена неоднородность патогенетических механизмов, объясняющая разную эффективность их коррекции лазером. Установлено, что отсутствие в крови противовоспалительных факторов (прогестерона или IL-10) ведет к отрицательному результату лазерной коррекции рубца, а их высокая концентрация – к положительному результату.

Практическую значимость имеют разработанные и подтвержденные патентами «Способ коррекции гипертрофических и келоидных рубцов», «Способ дифференциальной диагностики вида рубца кожи у женщин», «Способ прогнозирования результата лазерного лечения гипертрофического рубца у женщин» и прогностическая модель эффективности лазерного лечения келоидных рубцов.

Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению работы.

Достоверность результатов представленной диссертации определяется соответствием исследования принципам доказательной медицины, соблюдением критериев отбора пациенток и репрезентативностью их комплексного обследования, квалифицированным применением аппарата математической статистики. Использовано сертифицированное оборудование и современные методы исследования – клинические, морфологические, биохимические, которые дают возможность достаточно полно оценить состояние лейкоцитарного, липидного, гормонального и цитокинового звена регуляторных систем у пациенток с нормальными и патологическими рубцами кожи. Методы статистического анализа адекватны цели и задачам

исследования. Полученные данные согласуются с данными литературы. Основные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях, обсуждены на всероссийских и международных форумах, подтверждены тремя патентами и внедрены в клиническую практику. Все перечисленное определяет обоснованность выводов и научных положений работы.

Диссертационная работа имеет классическую структуру, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключения, выводов, научно-практических рекомендаций. Список литературы содержит 285 источников, из них 31 на русском и 254 на иностранных языках. Содержание работы изложено на 186 страницах машинописного текста, иллюстрировано 18 таблицами и 17 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, степень разработанности темы, четко сформулирована цель исследования и четыре задачи, решение которых позволило достичь цели. Изложена новизна и научно-практическая значимость работы, сформулированы три научных положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме с использованием отечественных и зарубежных публикаций, в котором обсуждены современные представления об этиологии, патогенезе и лечении гипертрофических и келоидных рубцов. Содержание этой главы свидетельствует о глубоком погружении соискателя в исследуемую проблему и объективной оценке степени ее разработанности.

Во второй главе «Материал и методы исследования» дана характеристика исследования, детально изложен дизайн и объем исследования, в котором участвовали 90 женщин с разными типами рубцов кожи (нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными). Дано описание разработанного автором способа лазерного лечения патологических рубцов, а также методов исследования 27 системных факторов крови и клинических параметров рубцов. Методы статистической обработки полученных данных адекватны решаемым задачам, использованы грамотно и корректно, что убеждает в достоверности полученных результатов и справедливости научных положений и выводов.

Третья глава «Собственные результаты и их обсуждение» разделена на три части, в которых дано, в соответствии с задачами исследования, подробное описание полученных данных, их статистический анализ и обсуждение. С помощью дискриминантного анализа показано, что пациентки с

нормотрофическими, гипертрофическими и келоидными рубцами отличаются по концентрации в крови кортизола, тестостерона, ФСГ, СТГ, TNF- α , TGF- β , и Ся-нейтрофилов, что можно использовать в дифференциальной диагностике рубцов. При этом предиктором гипертрофии рубца является повышенная концентрация TGF- β_1 , а келоидогенеза – TNF- α и СТГ. Доказано, что патогенез каждого типа патологических рубцов неоднороден по содержанию в крови системных факторов, что является причиной разной эффективности лазерного лечения. Ключевым фактором, ассоциированным с положительным результатом лечения, является противовоспалительный фактор – прогестерон или IL-10. Автору удалось найти совокупности показателей крови, определяющие результат лазерного лечения: для гипертрофических рубцов это прогестерон, тестостерон и ФСГ, для келоидных рубцов – IL-10 и СТГ. По концентрации в крови пациентки этих системных факторов можно с высокой точностью прогнозировать результат лазерного лечения патологических рубцов, что подтверждено патентом. По результатам исследования автором составлены 2 итоговые схемы, раскрывающие роль измененных показателей крови в патогенезе гипертрофических и келоидных рубцов и причины разной эффективности лазерного лечения.

«Заключение» подводит итог проведенного исследования, излагая в краткой форме путь и конечный результат решения каждой задачи, иллюстрируя этапы достижения цели.

Материалы диссертации опубликованы в 11 научных статьях, в том числе 6 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, из них одна включена в базу данных «Scopus». Получено 3 патента на изобретения. Основные положения исследования апробированы на различных форумах, в том числе международного уровня.

Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации.

Замечаний к работе нет. Следует отметить безупречное качество изложения материала грамотным литературным языком, корректность формулировок, тщательность выверки текста, что свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

При изучении диссертации, в порядке дискуссии, возникли вопросы:

1. Известно свойство келоидных рубцов к отсроченному появлению; достаточен ли срок наблюдения (3 месяца после лечения) для анализа результатов лазерного хирургического вмешательства и констатации успешности лечения келоида?

2. Возможно ли, на Ваш взгляд, создание, на основе выявленных звеньев патогенеза патологического развития рубцов, схемы персонализированной терапевтической поддержки пациентов, которая позволила бы уменьшить частоту рецидивов после лазерного или хирургического лечения?

Заключение

Диссертационная работа Кобеца Максима Владимировича «Ассоциация количества лейкоцитов, гормонов и цитокинов в крови с типом патологических рубцов кожи и результатом их лазерного лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по обнаружению взаимосвязи гипертрофических и келоидных рубцов с изменением содержания в крови определенных системных факторов, детерминирующих эффективность лазерного лечения рубцов и составляющих основу прогностических моделей. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кобец Максим Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный
медицинский университет» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Сазонова Е.Н.

Адрес учреждения: 680000, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35. ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

e-mail: rec@mail.fesmu.ru Тел. +7(4212) 30-53-11

Подпись Сазоновой Е.Н. удостоверяю.

Проректор по общим вопросам

ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

Кравченко Д.И.

23.10.2023

