

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук профессора, Эттингера Александра Павловича на диссертацию Пономаревой Юлии Вячеславовны на тему: «Оперативное лечение вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия; 14.03.02 – патологическая анатомия.**

### **Актуальность темы исследования**

Герниология на сегодняшний день является одним из очень динамично развивающихся разделов современной хирургии. Соответственно, предложено большое число протезов для пластики грыж передней брюшной стенки и множество способов их имплантации. Такая техника обнаруживает определенные преимущества по сравнению с пластикой грыжевых ворот собственными тканями. Однако, в ряде случаев пластика синтетическими материалами продолжает приводить к развитию осложнений. Механизмы большинства наиболее часто регистрируемых, таких, как боли, рецидив грыжи, свищи, сморщивание и миграция протеза, серомы, снижение фертильности, чувство инородного тела до сих пор не имеют однозначного объяснения. Это в значительной степени обуславливает существование этой клинической проблемы и сохраняющийся, несмотря на усилия хирургов, немалый процент осложнений. Усилия специалистов нашей страны и зарубежных хирургов направлены на решение этой проблемы, главным образом, за счет технических решений. Однако этот путь в определенной мере имеет свои ограничения, о чем говорит анализ больших и очень больших массивов клинического материала.

Одна из причин заключается, видимо, в отсутствии полной картины взаимодействия имплантата с тканями больного, что, наряду с восстановлением анатомических соотношений, является залогом эффективного решения указанных хирургических проблем. Как это

происходит практически всегда, решение фундаментальных вопросов , определяющих успех того или иного хирургического вмешательства, сильно отстает от набора клинического материала. Об этом ярко свидетельствует анализ соотношения клинических и фундаментальных экспериментальных работ на тему хирургического лечения грыж передней брюшной стенки, который явно не в пользу последних. Таково положение вещей на сегодняшний день и его вряд ли можно признать правильным, поскольку прогресс в деле улучшения результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с очевидностью связан с глубоким пониманием в первую очередь обозначенных фундаментальных процессов в динамике. Только на основе правильных и простых представлений о сути происходящих в первую очередь регенеративных изменений можно принимать правильные хирургические решения и вносить новые конструктивные изменения в имплантат. Таков логичный и очевидный путь в правильном направлении, который, к сожалению, реализуется весьма редкими клиниками. Это является причиной того, что комплексные экспериментальные исследования такого направления не часто встречаются в отечественной и мировой хирургической литературе.

Данное диссертационное исследование , таким образом, с очевидностью актуально, а по своим задачам имеет верную направленность как для современной хирургии, так и для решения фундаментальных вопросов патологической анатомии.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Диссертационная работа Ю.В. Пономаревой обладает несомненной научной новизной. Причём в этой части оценки диссертации в первую очередь следует отметить решение весьма значительного количества хирургических вопросов, имеющих одновременно глубокую фундаментальную основу, что является весьма редкой и , бесспорно, положительной особенностью рассматриваемого труда.

Справедливость подобной оценки подтверждается большим количеством научных результатов и обобщений. Иногда создаётся впечатление о некоторой избыточности и чрезмерной широте охвата проблем даже для докторской диссертации и даже на стыке специальностей. Поэтому ряд интересных фактов приходится опускать, чтобы не перегружать отзыв. Сразу нужно отметить, что автору удалось установить достаточно тесную связь хирургической и анатомической частей, что весьма похвально. В первую очередь и весьма ожидаемо для работы такого строя, в ходе исследований получены и интерпретированы факты , дополняющие

сложившуюся концепцию патогенеза грыжеобразования в передней брюшной стенке. Наряду с механическими причинами, раскрыта роль определенного набора и динамика участия клеточных популяций в развитии продуктивного воспаления и связанных с ним процессов утраты сократительной способности мышц передней брюшной стенки в связи с потерей точек фиксации. Определена локализация в которых протекают по преимуществу процессы продуктивного воспаления. Убедительно показано, что именно межклеточное пространство, где они выражены, определяет изменения соотношений тканевых элементов в прямых и косых мышцах.

Продемонстрировано, что основными клетками, реализующими продуктивное воспаление в мышцах, являются макрофаги, а последние, действуя через воспалительные медиаторы, стимулируют пролиферацию фиброзно-адипозных клеток предшественников. Впервые с использованием оригинальной модели интраперитонеальной имплантации различных протезов был верифицирован фенотип этих клеток, как M1 или провоспалительный. Установлено, что функциональная активность M1 макрофагов связана с генерацией свободных радикалов кислорода и азота, что приводит к феномену оксидации полипропиленовых волокон. Исследованием эксплантированных протезов у пациентов с рецидивными грыжами, независимо от сроков наступления рецидива, были получены данные, подтверждающие феномен оксидации полипропиленовых волокон.

У пациентов с паховыми грыжами продуктивное воспаление выявлено не только в боковых мышцах, но и в тканях паховой связки. Его причиной является альтернативное влияние составляющих паховую грыжу элементов, при этом выраженность деструктивных процессов наиболее выражена при больших пахово-мошоночных грыжах IIIВ типа. Автор даёт полезное для практики определение хирургическому понятию «несостоятельности тканей» на основе выявленных патоморфологических изменений в мышцах передней брюшной стенки.

Ряд положений имеет несомненную научно-практическую направленность. В частности показано, что размер грыжевых ворот W1 не является гарантом минимальных патоморфологических изменений в них, а размер грыжевых ворот W3 и W4 соответственно максимальных. Эти изменения носят индивидуальный характер. При изучении биоптатов больных с рецидивными срединными послеоперационными и рецидивными паховыми грыжами на разных сроках после операции пластики показано, что в мышцах и окружающих эндопротез тканях развивается и перманентно поддерживается интенсивное воспаление, сдерживающее прорастание протеза соединительной тканью, независимо от материала имплантата

(полипропиленовые, титановые), а у больных с паховыми грыжами, воспаление распространяется и на элементы семенного канатика. Это указывает на общий характер такого рода динамических изменений.

В эксперименте было достоверно установлено, что наиболее интенсивная воспалительная реакция развивается по линии фиксации швов, что позволило утверждать, что основной причиной такой длительной воспалительной реакции является локальное натяжение в ранее сшитых тканях передней брюшной стенки.

Экспериментальные данные и клинические результаты, полученные в ходе работы раскрывают важность соблюдения отсутствия натяжения тканей при пластике грыж передней брюшной стенки. При отсутствии натяжения на имплантированный материал их фенотип макрофагов изменяется с провоспалительного на регенеративный - M2, что было подтверждено преимущественной секрецией Ил-10 при низких уровнях Ил-6 и Ил - 1 $\beta$ . Это способствует формированию соединительнотканного матрикса вокруг волокон протеза, что было подтверждено высоким внутриклеточным содержанием про-ММР-9, незначительным ММР-9, про-ММР-2 и ММР-2. Выявленные особенности без преувеличения являются патоморфологической основой успешной инкорпорации имплантата в окружающие ткани и, в конечном итоге основой достижения хирургической цели вмешательства.

Интересны разделы, посвященные патогенезу осложнений, развивающихся после грыжесечений. Так, при развитии серомы убедительно показана роль некротизированных адипозоцитов и макрофагов в её развитии, а её существование поддерживается за счет высокой активности фактора миграции моноцитов – CCL2. Это даёт перспективу получения клиницистами данного хемокин в качестве предиктора осложнения, что трудно переоценить. Тем более, что автором показана практическая осуществимость данной возможности. Впервые исследован и убедительно обоснован патогенез свищей, возникающих как при применении протезирующего материала, так и за счет использования шовного материала. Это всегда досадно для хирурга и зачастую достаточно тяжело протекает, сводя на нет результаты вмешательства.

В диссертационной работе Ю.В. Пономаревой впервые исследованы механизмы, действующие на начальных стадиях взаимодействия тканей с имплантируемым материалом. Установлена важная роль необратимой адсорбции белков. Показан единый механизм, независимый от материала и свойств протеза. Убедительно построена цепь взаимодействий: адсорбируется витронектин, фибриноген  $\alpha$  цепь, альбумин, Ig G, а также

компоненты C1s и C1q системы комплемента, являющиеся лигандами витронектина. Конформационные изменения последнего на поверхности имплантируемого материала обуславливают дальнейший сценарий его взаимодействия с окружающими клетками и тканями. Важен факт изменения фенотипа макрофагов после адгезии к поверхности макрофагов. Фактически обоснована важная роль отсутствия тканевого натяжения для комфортной адаптации имплантата к окружающим тканям. Определен срок завершения процесса к 180 суткам после имплантации, при отсутствии натяжения, с натяжением к этому сроку формируется только грануляционная ткань, что создаёт предпосылки для осложнений. Установлена роль гигантских клеток инородных тел как своеобразного клеточного индикатора корректности процессов адаптации протезов.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений диссертационной работы высокая, что обусловлено достаточным объемом клинического материала – 1483 пациента (730 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, 461 – с паховыми грыжами, 108 – с рецидивными послеоперационными вентральными грыжами, 184 – с рецидивными паховыми грыжами; патоморфологического материала больных (биоптаты 283 пациентов в вентральными грыжами различных локализаций и 9 пациентов с серомами); клинико-лабораторного материала (36 пациентов у которых определяли содержание фактора хемотаксиса моноцитов - CCL2 – предиктора сером); экспериментальная часть содержит результаты модельных операций и исследований у 327 лабораторных крыс.

Все клинические и экспериментальные работы проведены по разрешению локального этического комитета.

Статистический аппарат для обработки полученных материалов современный и адекватный, что дало возможность сделать достоверные заключения.

Работа достаточно полно по всем разделам доложена на отечественных и международных съездах, многочисленных научно-практических конференциях. Материалы диссертационного исследования опубликованы в 18 рецензируемых журналах, из них 9 индексируются в международной библиографической базе Scopus.

## Оценка содержания диссертации

Диссертация Ю.В. Пономаревой изложена на 320 страницах машинописного текста. Написана по классической схеме, состоит из введения, главы обзора литературы, материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Глава «Введение» содержит обоснование актуальности исследования, сформулированные цель и задачи исследования, информацию о научной новизне и научно-практической значимости, основных положениях, выносимых автором на защиту, результатов апробации диссертационного исследования. Цель сформулирована четко, соответствует названию диссертации и заявленным специальностям. Из цели исследования логично вытекают задачи, всё посвящено решению вопросов относящихся к двум заявленным специальностям.

В главе «Обзор литературы» структурируются современные представления об патогенезе вентральных грыж, современных методах их лечения, патоморфологических аспектах воспаления, регенерации, патогенетических аспектах взаимодействия с инородными телами, которыми являются искусственные протезирующие материалы. Автор убедительно подводит к необходимости выполнения данного исследования, недостаточности таких исследований в России с позиции фундаментальных аспектов.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена методологической составляющей работы: «Материалы и методы исследования». Диссертант выделяет три раздела исследования: клинический, клинико-морфологический и экспериментальный. Далее приведены принципы формирования как общей выборки исследования, так и групп сравнения для каждого из разделов. С учетом мультидисциплинарности проблемы и специфики решаемых задач, изложение материалов и методов выглядит несколько сложным и излишне подробным, даже для раздела статистические методы исследования.

В третьей главе диссертационного исследования описаны результаты собственных исследований, заключающиеся в сравнительном клиническом анализе результатов лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами и их рецидивами, а также обоснование причин тех или иных результатов по данным патоморфологического анализа. Глава включает в себя клинические примеры, иллюстрирующие возможности предлагаемого

автором способа лечения вентральных грыж, содержит большое число таблиц, позволяющих обобщать фактический материал и рисунков, в основном микрофотографий.

В четвертой главе описаны результаты сравнительного клинического анализа результатов лечения больных с паховыми грыжами и их рецидивами, а также содержит патоморфологическое обоснование выбора хирургической тактики у рассматриваемой категории пациентов. Излагаемые положения проиллюстрированы клиническими примерами, обширно иллюстрирована микрофотографиями и содержит подробные морфометрические данные

В пятой главе автор излагает результаты проведенных экспериментов, составивших восемь серий исследований.

В первой серии приведены данные протеомного анализа имплантатов из различных материалов. Здесь же обосновывается авторская концепция развития свищей как осложнения пластики.

Во второй серии экспериментов представлены результаты изучения возможного цитотоксического влияния материалов имплантатов с использованием культур клеток. В качестве основных показателей были выбраны адгезия и пролиферация клеток. Это позволяет предположить их потенциальные возможности в качестве одного из потенциальных способов доклинического испытания новых материалов с многообещающими перспективами.

Третья серия экспериментов подтверждает неблагоприятное влияние оксидации полипропиленовых нитей имплантата на процессы репарации и прочность комплекса имплантат-ткань.

В четвертой серии экспериментов выявлено изменение фенотипа макрофагов при котором отрицательное действие провоспалительного фенотипа может быть нивелировано при изменении фенотипа на противовоспалительный. Установлено, что на это происходит в основном в отсутствие натяжения тканей.

Результатами пятой серии экспериментов подтверждается, что интеграция испытывавшихся протезов происходит успешно и завершается к 180 суткам, соответственно при свободной имплантации протезов сдвиг поляризации макрофагов происходит спонтанно.

В седьмой серии экспериментов автор, выполняя моделирование натяжения у крыс, демонстрирует, что при действии натяжения относительно однородные ткани прямых и боковых мышц становятся неоднородными за счет различной выраженности тканевых элементов и степени их разрастания. Это является одним из факторов рецидивирования, особенно при вентральных грыжах.

В восьмой серии экспериментов представлены результаты детального анализа процессов, происходящих в тканях и передней брюшной стенке в целом при выполнении основных хирургических приёмов для снижения натяжения тканей. Выявлен общий для них патоморфологический фактор снижения продуктивного воспаления до уровней обычной реакции на инородное тело, каким является имплантат.

Каждую из глав диссертации завершает краткое резюме, позволяющее получить обобщенные данные по каждому из разделов проведенного исследования

Выводы логичны, имеют обоснование, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают основные моменты диссертации и полученные результаты. Практические рекомендации отражают конкретные возможности применения результатов диссертационного исследования в практической медицине.

Диссертация написана грамотным литературным языком. Единичные опечатки и неудачные конструкции досадны, но не снижают общего положительного впечатления от работы.

Очень важным положительным моментом рассматриваемой работы является адаптация достаточно сложных для хирурга патоморфологических, биохимических и биомеханических данных и механизмов к нуждам практической хирургии, герниологическим проблемам. Но не за счёт примитивизации объяснения процессов, а сохраняя высокий научный уровень изложения.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам диссертации и отражает основные результаты проведённого диссертационного исследования.

#### **Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Пономаревой Юлии Вячеславовны «Оперативное лечение вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной научной проблемы - выбора способа оперативного лечения больных с грыжами живота; изложены новые научно обоснованные решения исследования особенностей



регенеративных процессов при применении различных протезов для герниопластики, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Актуальность проблемы, объем проведенного исследования, новизна полученных результатов, практическая значимость работы соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 года), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой  
организации биомедицинских исследований МБФ,  
заведующий отделом экспериментальной хирургии  
НИИ трансляционной медицины  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, корп. 9,  
тел.: +7 (495) 434-14-01, e-mail: oett@rsmu.ru,

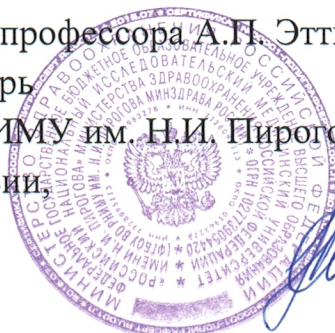
доктор медицинских наук (14.00.27 – хирургия),  
профессор

Эттингер Александр Павлович

«01» июня 2018г.

Подпись д.м.н., профессора А.П. Эттингера заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России,  
д.м.н., доцент



Милушкина Ольга Юрьевна