

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования  
«ТИХООКЕАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)  
пр-т Острякова, 2,  
г. Владивосток, 690002,  
телефон: 8(423)2-451-736, (факс) 8(423)2-429-750  
E-mail: mail@tgmu.ru  
ОКПО01962899, ОГРН1022501895877  
ИНН2538017661, КПП253801001  
«08» 09 2023 г.  
№ 4090

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения  
высшего образования «Тихоокеанский  
государственный медицинский  
университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Валентин Борисович Шуматов



(подпись)

#### Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Груздевой Ольги Сергеевны по теме: «Роль матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

#### Актуальность темы диссертационного исследования

При холодовой травме повреждение тканей происходит в результате прямого действия на них низкой температуры и повышенной потребности в кислороде высокодифференцированных тканей после отогревания, где протекают сложные патофизиологические процессы, что приводит к вторичному некрозу. В раннем реактивном периоде отморожения наблюдаются повреждение эндотелия, его дисфункция и нарушение кровообращения в тканях. В результате выделяются биологически активные вещества, приводящие к воспалению и вторичным изменениям в поврежденных тканях, что способствует замедлению

процессов репарации. При дальнейшем течении раневого процесса нередко развиваются инфекционно-воспалительные осложнения, требуется выполнение травматических операций. В результате может возникнуть значительная утрата трудоспособности или стойкая инвалидность.

В ряде научных работ отечественных и зарубежных авторов изучение роли матричных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, процессов перекисного окисления липидов при течении раневых и репаративных процессов различного генеза оказалось перспективным, однако остается много вопросов о закономерностях и значении их взаимосвязи при отморожениях. Таким образом, проведенное исследование Груздевой О.С. по выявлению патогенетической роли матричных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, показателей системы ПОЛ-антиоксиданты при криотравме раскрывает перспективы дальнейшего изучения патогенеза, методов ранней диагностики и лечения местной холодовой травмы. Комплексное исследование Груздевой О.С. по оценке системы матричных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии и процессов перекисного окисления липидов в динамике течения раневого процесса при отморожениях является весьма актуальным и значимым для медицины.

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

Поставленная автором цель – установить патогенетическое значение матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты при криотравме, полностью отражает суть работы, четко сформулированные задачи определяют дизайн и алгоритм выполнения исследования. Теоретические основы, методология и методы исследования Груздевой О.С. базируются на достоверных материалах. В работе использовано достаточное количество современной литературы, в том числе зарубежной.

Защищаемые положения диссертационного исследования обоснованы и доказаны достаточным объемом выборки пациентов, а также высоким

методическим уровнем современных клинических, инструментальных и лабораторных методик. Полученные результаты исследования обработаны адекватными статистическими методами с применением корреляционного, регрессионного и ROC анализов. Иллюстративный материал нагляден и корректно оформлен. Выводы логичны, вытекают из полученных результатов по исследованию имеют научную и практическую значимость.

Результаты исследования доложены на XVI, XVII, XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2017-2020 гг.); Всероссийской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов (Чита, 2019-2020 гг.). По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, написанные лично автором, а также в соавторстве. Из них 6 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (2 из которых включены в единую научную базу Scopus, 1 – в поисковую интернет-платформу Web of Science).

Публикации и автореферат отражают результаты диссертационного исследования.

### **Научная новизна диссертационной работы**

Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и расширяют имеющиеся знания о патогенезе местной холодовой травмы. Груздовой О.С. уточнены и дополнены механизмы вторичной альтерации при местной холодовой травме, в основе которой лежит активация матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) с развитием системного воспаления. Впервые установлено, что состояние системы ПОЛ-антиоксиданты при отморожениях является фактором замедления процессов репарации и усугубления течения раневого процесса за счет повышения уровня первичных продуктов ПОЛ в крови у пациентов с отморожениями в раннем и позднем реактивном периоде холодовой травмы, в периоде гранулирования и эпителизации, а также за счет повышения уровня первичных продуктов ПОЛ при увеличении объема

пораженных холодом тканей. Впервые показано, что при местной холодовой травме повышение содержания в крови матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и молекул межклеточной адгезии в позднем реактивном периоде, периоде гранулирования и эпителизации, а также при увеличении объема пораженных тканей сопровождается деструкцией, изменением толщины и направления коллагеновых волокон в области криоповреждения.

### **Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов**

Автором убедительно представлена роль системного воспаления при участии матриксных металлопротеиназ 2, 9 и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии в патогенезе местной холодовой травмы конечностей. Выявлено влияние молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты в зависимости от периода холодовой травмы и площади пораженных тканей.

Автором на основе полученных данных (содержания в крови ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, показателей системы ПОЛ-АОС) предложены патогенетические модели прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме. Данные сведения помогут улучшить диагностику пострадавших при отморожении.

Кроме того, соискателем предложен оригинальный способ компьютерного анализа микрофотографий тканей зоны криоповреждения на основе геоинформационных технологий (ГИС-технологий), позволяющий дифференцировать изменения коллагеновых волокон при холодовой альтерации. Установленные закономерности и особенности могут быть положены в основу разработки новых медицинских технологий и способствовать снижению риска осложнений, сокращению пребывания в стационаре, снижению летальности, стоимости лечения и процента инвалидизации.

### **Структура, содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация Груздевой О.С. выполнена в традиционном стиле, построена по классическому принципу. Работа изложена на 143 страницах компьютерного

текста, состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений, списка литературы из 204 наименований (104 отечественных и 100 иностранных источников). Работа иллюстрирована 28 таблицами и 26 рисунками. В целом работа производит весьма положительное впечатление как стилем изложения материала, логичностью, так и грамотностью.

В разделе «Введение» автором аргументировано представлена актуальность изучаемой проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, четыре положения, выносимые на защиту, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, кратко описана методология и методы исследования, приведена информация о степени достоверности и апробации результатов исследования.

В главе «Обзор литературы» автором подробно изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе местной холодовой травмы и роли матриксных металлопротеиназ в физиологических и патологических процессах. Обзор выполнен с использованием достаточного объема современных источников. Автором сделаны рациональные обобщения и представлен перечень дискуссионных вопросов, касающихся проблематике роли матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе местной холодовой травмы.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения для групп пациентов, методы получения биологического материала и методики исследования, использованные диссертантом. Все применяемые в диссертационном исследовании методы являются современными, методически обоснованными и соответствуют задачам исследования. Практический материал достаточный. Статистическая обработка материала проведена с применением современных и валидных прикладных программ статистического анализа. Компьютерный анализ микрофотографий

выполнен в специализированной геоинформационной программе, предназначенной для обработки растровых и векторных изображений. Все это свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Глава «Результаты исследования» изложена четко и грамотно. В ней отражены данные о динамике матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2) при отморожениях, о содержании молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в системном кровотоке при криотравме, об активности в системе ПОЛ-АОС в крови пациентов с местной холодовой травмой, а также их корреляционные связи. В главе собственных исследований автор описывает морфологические и морфометрические особенности изменений тканей при криотравме с демонстрацией информативных микрофотографий, закономерности патофизиологических и морфологических изменений в тканях при местной холодовой травме. Автором приводятся модели прогнозирования уровня повреждения тканей при отморожении. Все результаты исследований иллюстрированы графиками и таблицами.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» автором подробно и логично проанализированы все данные, полученные при исследовании. Автором доказано, что у пациентов при местной холодовой травме в пораженных тканях развивается вторичная альтерация, при которой происходит ремоделирование тканей зоны криоповреждения с участием матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Активность процессов конформации межклеточного матрикса зависит от уровня холодового поражения конечности и имеет пролонгированный характер.

В ходе исследования определено, что при увеличении объема пораженных действием низких температур тканей прогрессирует дисфункция эндотелия, возрастает продукция желатиназ и молекул межклеточной адгезии. При этом у пациентов с отморожениями активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы сопряжена с периодом травмы, степенью ее тяжести и является фактором затяжного течения раневого процесса.

На основе морфометрических исследований автором установлено, что в тканях зоны криоповреждения наблюдается дезорганизация экстрацеллюлярного матрикса с качественными изменениями ширины и ориентации коллагеновых волокон.

Результаты собственных исследований автора сопоставлены с ретроспективными материалами. В конце главы приводится «Схема патогенетических механизмов при криотравме», показывающая связь матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы. Выводы логично вытекают из результатов исследования, отвечают на поставленные задачи.

Работа Груздевой О.С. изложена грамотным научным языком и соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и подготовлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Принципиальных замечаний по представленному исследованию не возникло.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Груздевой О.С. обосновывают их использование в процессе обучения студентов и ординаторов при проведении практических и теоретических занятий на кафедрах патологической физиологии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-практических конференций и циклов усовершенствования врачей хирургических специальностей.

#### **Заключение**

Диссертация Груздевой Ольги Сергеевны на тему: «Роль матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.3.3.

Патологическая физиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует 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»; п. 4 – «Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических процессов»; п. 6 – Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни; п. 7 – «Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных, генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов»; п. 10 – «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Груздевой Ольги Сергеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям. В работе на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по установлению патогенетической значимости матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты при местной холодовой травме. Соискатель Груздева О.С. – достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).



Диссертационная работа Груздовой Ольги Сергеевны «Роль матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 06.09.2023 г.

Заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Маркелова Елена Владимировна

«06» сентября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

Телефон: 8(423) 245-07-00; 8(423) 242-97-78

Электронная почта: [tgm.nauka@mail.ru](mailto:tgm.nauka@mail.ru), Сайт <http://tgm.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Маркеловой заверяю  
проректор ФГБОУ ВО ТГМУ  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Е. В. Елисеева