

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Шахматова Игоря Ильича
на диссертационную работу Груздевой Ольги Сергеевны
«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 диссертации. Патогенез отморожений, безусловно, сложен, при этом в последние годы отмечается значительный рост интереса со стороны как отечественных, так и зарубежных авторов к исследованию его механизмов. Это обусловлено ещё и тем, что лечение глубоких отморожений сопровождается частой инвалидизацией и большими сроками репарации тканей у таких пациентов.

Вследствие действия холода происходят нарушения кровообращения в пораженных сегментах, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений, необходимостью выполнения калечащих и травматичных операций и существенной утратой трудоспособности. Регистрируется дисфункция эндотелия, происходит секреция большого количества биологически активных веществ, вызывающих воспаление и вторичную альтерацию тканей зоны криодеструкции, что в свою очередь способствует затяжному течению репаративных процессов.

В настоящее время активно изучается роль матриксных металлопротеиназ в процессах развития и ремоделирования межклеточного матрикса, в эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования. Также исследуется роль молекул межклеточной адгезии при различных заболеваниях, сопровождающихся процессами эндотелиальной дисфункции. Активно изучается вклад процессов перекисного окисления липидов и

антиоксидантной защиты в патогенез заживления диабетических язв, злокачественных новообразований, атеросклероза, а также, в том числе, в патогенез холодовой травмы.

При отморожениях повреждение тканей происходит не только в результате непосредственного действия низких температур на ткани, но и вследствие развития комплекса патофизиологических процессов после отогревания, когда возникает повышенная потребность в кислороде в высокодифференцированных тканях, что приводит к вторичным некробиотическим изменениям, вторичной альтерации и воспалению. В этой связи комплексное изучение динамики уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе холодовой травмы представляет чрезвычайный интерес.

Таким образом, Груздева О.С. ставит перед собой актуальную задачу – установить динамику содержания MMP-2, 9 и их ингибиторов, уровень молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в системном кровотоке при длительном течении раневого процесса у пациентов с отморожениями нижних конечностей III-IV степени, а также определить при этом закономерности изменений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Ещё одна важная задача, сформулированная соискателем - выявить морфометрические изменения коллагеновых волокон тканей, окружающих зону некроза при местной холодовой травме нижних конечностей III-IV степени и установить их зависимость от уровня матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и молекул межклеточной адгезии при отморожениях. Перспективным направлением представленной диссертационной работы является изучение особенностей процессов заживления при холодовой травме.

В силу этих причин считаю, что диссертационная работа Груздевой О.С. является актуальной как в научном плане, так и имеющей высокую практическую направленность.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов. В работе впервые выявлены механизмы вторичной альтерации при местной холодовой травме, в основе которого лежит активация матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9), а также молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) с развитием системного воспаления.

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 объёма пораженных холодом тканей.

Показано, что у пациентов с местной холодовой травмой повышение содержания в крови матричных металлопротеиназ, ингибиторов матричных металлопротеиназ и молекул межклеточной адгезии в позднем реактивном периоде, периоде гранулирования и эпителизации, а также при увеличении объёма пораженных криоповреждением тканей, происходит деструкция, изменение толщины и направления коллагеновых волокон в области криоповреждения.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе выявлена роль системного воспаления при участии матричных металлопротеиназ 2, 9 и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии в патогенезе местной холодовой травмы конечностей. Определено влияние молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты в зависимости от периода холодовой травмы и площади пораженных тканей.

Полученные результаты расширяют имеющиеся сведения о механизмах холодовой травмы, что позволит улучшить диагностику и лечение пострадавших. Практическое применение знаний о выявленных особенностях может способствовать снижению риска осложнений,

сокращению пребывания в стационаре, снижению летальности, а также стоимости лечения и процента инвалидизации.

Предложен оригинальный способ компьютерного анализа микрофотографий тканей зоны криповреждения на основе геоинформационных технологий (ГИС-технологий), позволяющий дифференцировать изменения коллагеновых волокон при холодовой альтерации.

На основе полученных данных (содержание в крови ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, показатели системы ПОЛ-АОС) предложены патогенетические модели прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Достаточный объем клинического материала, выверенная и основанная на современных требованиях установленная роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы с использованием современных информативных лабораторных и инструментальных методов исследования, высокий уровень проведенного статистического анализа с применением комплекса современных статистических методов позволяет говорить о высоком уровне доверия к сделанным выводам. Поставленные Груздевой О.С. цель и задачи корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации.

Полученные данные обосновывают необходимость применения патогенетической модели для прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме.

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 научных работах, написанных как лично автором, так и в соавторстве. Из них 6 статей размещены в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (2 из которых

зафиксировано в единой научной базе Scopus, 1 – в единой поисковой интернет-платформе Web of Science).

Содержание и оформление диссертационной работы. Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы из 204 наименований. Объем работы составляет 143 страницы, в том числе содержит 28 таблиц и 26 рисунков.

Во введении освещается актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В главе «Обзор литературы» автором излагаются современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе местной холодовой травмы. Освещаются вопросы участия матриксных металлопротеиназ в физиологических и патологических процессах. Констатируется недостаточная изученность данных ферментов и их роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе в патогенезе криповреждения.

В главе «Материалы и методы» представлены структура и этапы проведенного исследования в виде наглядного дизайна, где содержится описание клинической группы включенных пациентов, группы контроля и использованных лабораторных и инструментальных методов. Подробно описаны методики исследования содержания в крови пациентов с отморожениями матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты; методы морфологического и морфометрического изучения тканей зоны криповреждения; компьютерная обработка микрофотографий и статистическая обработка материала. Необходимо отметить, что ни к исследуемому материалу, ни к выбору методов исследования, безусловно оправданных поставленной целью, замечаний нет.

Глава «Результаты исследования» включает данные о динамике уровня 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 об их корреляционных взаимодействиях. В главе подробно описаны морфологические и морфометрические особенности изменения тканей при отморожениях с демонстрацией информативных микрофотографий, закономерности патофизиологических и морфологических изменений в тканях при местной холодовой травме.

В заключительной главе обобщены полученные результаты и проведено их сравнение с имеющимися литературными данными.

Отдельный интерес представляет обсуждение результатов данной работы, где на основе изучения динамики показателей (матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии, компонентов системы ПОЛ-антиоксиданты) в зависимости от периода холодовой травмы и объема пораженных тканей автором разработаны патогенетические модели прогнозирования уровня повреждения тканей для ранней диагностики отморожений.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и подготовлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Основные результаты диссертационной работы нашли отражение в опубликованных статьях и широко представлены в виде докладов на различных научных конференциях.

В целом оцениваю диссертационную работу О.С. Груздовой, безусловно, положительно, поскольку принципиальных замечаний нет. Однако, в порядке дискуссии, некоторые вопросы требуют уточнения:

1. Результаты исследования, представленные в диссертации, подаются в формате таблиц. Может быть нагляднее было бы отобразить их в виде боксплотов?

2. На мой взгляд, было бы уместно провести сравнение уровня исследованных биомаркеров у реконвалесцентов с холодовой травмой спустя несколько месяцев, в зависимости от наличия осложнений и последствий отморожений. Не возникало ли в процессе выполнения работы такого желания?

Следует отметить, что приведенные замечания не умаляют ценности проведенных исследований, а представленная диссертационная работа заслуживает положительной оценки и одобрения.

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, является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно 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».

Таким образом, исходя из безусловной обоснованности, научной новизны и практической значимости исследования, высокого методологического уровня исследования, достоверности выводов и положений, изложенных в работе, можно сделать вывод, что рецензируемая диссертация Ольги Сергеевны Груздевой является законченным квалификационным научным трудом, решающим важную научную задачу по установлению патогенетической значимости матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты при местной холодовой травме.

Диссертация Груздевой Ольги Сергеевны полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России),
заведующий кафедрой
нормальной физиологии _____

Шахматов Игорь Ильич

На обработку персональных данных
Согласен _____

Данные о докторе медицинских наук,
профессоре Шахматове И.И. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО АГМУ
Минздрава России,
к.м.н., доцент _____

Михеева Наталия Михайловна

«04» сентября 2023 г.

