

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Алексеева Рево Захаровича

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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Травмы, обусловленные воздействием низкой температуры, относятся к одним из серьезных проблем в военное и мирное время. Повсеместно сохраняется высокая частота общего переохлаждения и отморожений, которые, зачастую, могут приводить к высокому уровню инвалидизации и даже летальному исходу пострадавших в связи с природными катаклизмами, различными техногенными катастрофами, а также экстремальными видами туризма. Частота отморожений в РФ в среднем составляет не более 0,3-1% от числа всех несчастных случаев, однако в Сибири, на Дальнем Востоке и в Северных регионах России достигает 20% от всех случаев термической травмы.

В изучении патогенеза, диагностики и лечения холодовой травмы достигнуты определенные успехи, однако необходима дальнейшая разработка методов ранней диагностики уровня отморожения и углубленное изучение механизмов течения раневого процесса. В результате действия низких температур на ткани происходит повреждение, с развитием воспаления и инфекционных осложнений, что в дальнейшем является показанием для проведения калечащих операций и приводит к утрате трудоспособности и инвалидизации пострадавших.

Одним из перспективных направлений является изучение содержания в крови пациентов с отморожениями матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии, а также системы ПОЛ-антиоксиданты ввиду их несомненной значимости в диагностике и прогнозирования течения раневого процесса. Вместе с тем в современной

литературе очень мало работ, посвященных данной теме и они недостаточно систематизированы. Таким образом, детальное и углубленное изучение механизмов течения раневого процесса при местной холодовой травме и патогенетической роли матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии и состояния системы ПОЛ-антиоксиданты позволит улучшить раннюю диагностику криоповреждения, лечение пациентов и сократить сроки пребывания в стационаре.

Таким образом, ввиду вышеуказанных обстоятельств, диссертация О.С. Груздевой целесообразна как с научной точки зрения, так и в практическом направлении.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое клиническое исследование 185 пациентов с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести в различные периоды местной холодовой травмы. Исследования проведены с использованием современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также сравнительного анализа с применением ряда современных статистических методов. О.С. Груздева участвовала во всех этапах научной работы. Уровень и объем проведенного исследования позволяют всесторонне обосновать положения, выносимые на защиту, и полностью обобщить их в выводах. Выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждаются полученными результатами. Таким образом, можно однозначно говорить о достоверности представленных в данной работе результатов.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые выявлены механизмы вторичной альтерации при местной холодовой травме, в основе которого лежит активация матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии 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 в разные периоды холодовой травмы и при увеличении объема пораженных холодом тканей.

Показано, что у пациентов с местной холодовой травмой повышение содержания в крови матриксных металлопротеиназ, ингибиторов матриксных металлопротеиназ и молекул межклеточной адгезии сопровождается деструкцией, изменением толщины и направления коллагеновых волокон в области криповреждения.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором разработаны патогенетические модели прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме III и IV степени тяжести на основе полученных данных (содержание в крови ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, показатели системы ПОЛ-АОС), что позволяет на ранних этапах оказания медицинской помощи прогнозировать уровень криповреждения, оптимизировать сроки и объем лечения.

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

Практическое применение выявленных особенностей поможет снизить риски осложнений, сократить время пребывания в стационаре и затраты на лечение.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

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 зафиксировано в единой научной базе Scopus, 1 – в единой поисковой интернет-платформе Web of Science). Остальные научные работы опубликованы в виде тезисов в сборниках российских и межрегиональных научных конференций.

СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа едина и последовательно изложена. Диссертация завершена и структурирована в соответствии с классическими принципами, читается с интересом. Выводы и теоретические рекомендации отражают вопросы, поставленные в задачах исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, которая также построена в соответствии с классическими методами. Автором проведены обширные и долговременные исследования, направленные на решение вопросов, изложенных в данной работе.

Работа изложена на 143 листах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы из 204 наименований (104 отечественных и 100 иностранных источников), иллюстрирована 28 таблицами и 26 рисунками. Названия всех глав адекватно отражают их характер и содержание. Четко сформулирована цель научного исследования - установить патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты при криотравме.

Диссертация открывается объемным и интересным обзором литературы по проблеме локальной холодовой травмы. Анализируются и другие материалы по теме, доказывающие актуальность темы исследования.

Во Второй главе представлены материалы и методы проведенного исследования. Объектом исследования явились 185 больных с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести в разные периоды местной холодовой травмы и группа контроля здоровых людей, а также их центрифугированная кровь. В работе с людьми соблюдались этические принципы, изложенные в статье 24 Конституции РФ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Проведенное исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА № 93 от 09.04.2019 года. Используемые инструментальные и лабораторные методы исследования являются современными и полностью способными решить поставленные задачи.

В Третьей главе описаны данные о динамике содержания матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-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 взаимодействия. Также подробно рассмотрены морфологические и морфометрические особенности изменения тканей при отморожениях, представлены информативные микрофотографии. С помощью статистических методов обнаружены и представлены закономерности патофизиологических и морфологических изменений в тканях при локальной холодовой травме.

В Четвертой главе подводятся итоги и проводится сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными, а также 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.

В процессе изучения данной работы возникло несколько замечаний:

В разделе «Эпидемиология холодовой травмы» приводится, что в 25% случаев общая гипотермия может сочетаться с отморожениями, а в 35,2% случаев отморожения сочетаются с общей гипотермией. Возможно, это данные разных авторов. Также указано, что отморожения других локализаций (ушные раковины, нос, щёки, ягодицы, половые органы) наблюдаются значительно реже. На самом деле ушные раковины, нос, щёки поражаются холодом очень часто.

Заголовок раздела 1.2 «Этиология местной холодовой» травмы не совсем соответствует содержанию.

Указано, что повреждение тканей при отморожениях происходит вследствие как непосредственного действия низких температур, так и в связи с развитием гипоксии и ишемии после согревания пораженных конечностей. Однако повреждающее непосредственное действие низких температур на ткани не доказано.

При изучении диссертации возник ряд вопросов:

1. Приводится утверждение, что при использовании традиционных методов лечения последствий холодовой травмы глубокими инвалидами становятся от 30-60% пострадавших. Что подразумевают под собой традиционные методы лечения?

2. Необратимые изменения при отморожениях редко распространяются проксимальнее лучезапястного и голеностопного суставов, так как поражение проксимальных отделов конечностей, особенно нескольких, в дальнейшем сопровождается развитием общей гипотермии, несовместимой с жизнью. В исследовании некрозы у ряда пациентов были до нижней трети голени. Как Вы это можете объяснить?

3. У больных с глубокими отморожениями наблюдались поражения кожи I-II степени. Что значит данная фраза?

4. Регистрировали ли Вы при отморожениях общее охлаждение организма? Проводилась ли измерение ректальной температуры при поступлении?

5. На рисунке 3.24 показан пример результатов определения толщины коллагеновых волокон для микрофотографий из группы контроля и группы больных. У кого выполнялся забор тканей для контроля и как?

Указанные недостатки и вопросы носят исключительно дискуссионный характер, и не в коей мере не умаляют значимости опубликованного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

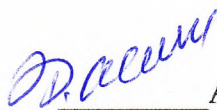
Диссертация Груздевой Ольги Сергеевны на тему «Роль матриксных металлопротеиназ, молекул межклеточной адгезии, системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе холодовой травмы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная задача о значении матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, молекул межклеточной адгезии и системы ПОЛ-антиоксиданты в патогенезе местной холодовой травмы.

С точки зрения актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноты изложения и обоснованности выводов, исследование О.С. Груздевой соответствует

предъявляемым требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023), 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
кафедры травматологии, ортопедии и
медицины катастроф ФГАОУ ВО
«Северо-Восточный федеральный
университет имени М.К. Аммосова»
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации



Алексеев Рево Захарович

Адрес: 677013, г. Якутск, ул.

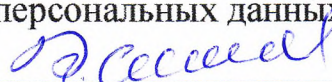
Ойунского, 20/1, кв.25

Телефон: +7 (914)222-7077

Электронная почта: arzevo@mail.ru

На обработку персональных данных

Согласен _____



Данные о докторе медицинских наук, профессоре Алексееве Р.З. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, К.ф.м.н.



Шарип Евгений Федорович

«04» сентября 2023 г.