

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Глушакова Руслана Ивановича на диссертационную работу Шутского Никиты Алексеевича по теме: «Механизмы ремодуляции межклеточного матрикса дермы на экспериментальной модели острого отморожения при нарушении глюкозотолерантности», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Освоение Арктического региона является приоритетным направлением для Российской Федерации, при этом Правительство РФ планирует реализовать крупные инвестиционные проекты и заложить фундамент для социального развития данного макрорегиона. Однако климатические условия Арктической зоны являются лимитирующим фактором роста численности населения расположенных в ней регионов РФ: на сегодняшний момент в ней проживает всего лишь около 2,6 млн человек. Запланированная стратегия освоения Крайнего Севера потребует привлечение значительного числа внутренних мигрантов, длительное пребывание которых в данных климатогеографических поясах будет сопровождаться ростом «маркерной» для Севера патологии, при этом течение типовых патологических процессов будет отличаться региональными особенностями. Следует отметить, что в долгосрочной перспективе преодоление неблагоприятных факторов Крайнего Севера будет лежать в основе освоения Ближнего Космоса. Диссертационная работа Шутского Н.А. в некотором роде «сработала на опережение» средне- и долгосрочным планам развития РФ. Она посвящена изучению процессов регенерации тканей в постхолодовой период. Результаты работы предоставляют возможность экстраполировать холодовую травму, полученную в Арктической зоне Европейского Севера. Несмотря на то, что процессы регенерации тканей после холодового воздействия достаточно подробно освещены в научной литературе, остается недостаточно изученным вопрос, как интенсивности деградации, так и синтеза коллагена как основного компонента межклеточного матрикса дермы. Для оценки этих процессов требуется разработка информативных методов. Известно, что оценить интенсивность изменений межклеточного вещества возможно, определяя концентрацию сиаловых кислот. Однако недостаточно изучены механизмы регенерации межклеточного матрикса при холодовом воздействии на фоне нарушения глюкозотолерантности, роль

инсулиноподобного фактора роста в процессах ремодуляции межклеточного матрикса дермы.

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

Основные положения научной работы аргументированы и достоверно отражают суть выполненного исследования, не вызывая сомнений и значимых контраргументов. Автором была поставлена цель – проанализировать механизмы ремодуляции межклеточного матрикса дермы на экспериментальной модели острого отморожения при нарушении глюкозотолерантности, для достижения которой сформулировано 6 взаимосвязанных задач. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют задачам исследования, обоснованы и конкретны, вытекают из полученных автором данных, раскрывают цель исследования и поставленные задачи. Практические рекомендации обоснованы и подтверждены результатами исследования, в том числе подкреплены полученными в процессе научного поиска патентами.

В результате экспериментального исследования установлены количественные критерии деградации и синтеза межклеточного матрикса дермы в ходе ремодуляции после острого отморожения на фоне нарушений толерантности к глюкозе, что обосновано выбором адекватных методик исследования. Таким образом, выбор экспериментальной модели, число лабораторных животных, выбор методов исследований создают впечатление законченного исследования, результаты которого резюмируют выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обусловлены достаточной ёмкостью экспериментального исследования, использованными методиками и адекватной статистической обработкой полученных результатов. Проведенное исследование позволило диссертанту установить ряд важных положений, которые подчеркивают научную новизну исследования. Впервые установлены количественные критерии деградации и синтеза межклеточного матрикса дермы в процессе ремодуляции после локального острого отморожения на фоне нарушения толерантности к глюкозе. Впервые выявлены временные интервалы динамики содержания коллагена межклеточного матрикса дермы. Автором продемонстрировано, что наличие глюкозотолерантности сокращает период формирования коллагеновых волокон, при этом не оказывает влияние на содержание

коллагена дермы. Крайне интересным, с точки зрения возможности применения перспективных фармакологических подходов в лечении данной патологии, является положение о возможной роли IGF-1 в процессе ремодуляции межклеточного матрикса дермы после острого отморожения.

Основные материалы настоящего диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Полученные диссертантом данные расширяют представления об особенностях патогенеза холодовой травмы, в том числе в условиях нарушения толерантности клеток к глюкозе. Следует отметить, что с учетом длительности боевых действий высокой интенсивности на Европейском театре военных действий, медицинская служба Вооруженных Сил Российской Федерации столкнулась с крайне редкой в мирное время проблемой холодовой травмы у военнослужащих с различными группам здоровья, в связи с чем полученные автором результаты представляют большую ценность для расширения представлений о течении регенеративно-репаративных процессов после острого локального отморожения, что может быть базисом для разработки новых терапевтических подходов и коррекции объема обследования данных пациентов.

Оценка содержания научной работы

Рукопись диссертации представляет собой научную работу в её классическом формате. Текст изложен на 117 страницах и включает стандартные разделы: введение, главы, посвященные обзору литературы, организации и методам исследования, результатам собственных исследований и их обсуждению, заключение, выводы. Библиографический указатель литературы имеет 119 источников, в том числе 86 отечественных и 33 зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 21 рисунком.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цели и задачи исследования, подчеркивает новизну, указывает научные положения, выносимые на защиту, теоретическую и практическую значимость работы.

В литературном обзоре автор приводит структурно-функциональную характеристику дермы. Рассмотрена роль компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани (фибробластов, коллагеновых, эластических волокон) в процессах формирования соединительной ткани. Обоснована необходимость выбора адекватных методик для оценки содержания коллагена в процессе восстановления соединительной ткани при различных повреждениях. Автором дана характеристика фибробластов – основных продуцентов белков межклеточного матрикса. Достаточно подробно

освещены вопросы синтеза, функций коллагена, выделены его разновидности. Внимание уделено вопросам гидролиза коллагена и помощью коллагеназ.

Продемонстрированы особенности холодого повреждения, активность гидролаз при этом процессе. Отмечена роль сиаловых кислот в процессе деградации коллагена. Отмечены особенности регенерации дермы при холодом повреждении на фоне нарушения толерантности к глюкозе и без него. Определенное внимание диссертанта привлек инсулиноподобный фактора роста, что обосновывает исследование его концентрации в процессе регенерации.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования, отражен дизайн исследования, подробно описана экспериментальная модель острого отморожения, моделирование нарушения толерантности к глюкозе, гистологические методы исследования, иммуноферментный метод определения инсулиноподобного фактора роста и биохимические методы определения сиаловых кислот.

В третьей главе автор показывает динамику заживления повреждения дермы после локального холодого воздействия. Установлено, что деградация коллагена наступает на 3 сутки, о чем свидетельствует снижение его массы, процентного содержания и толщины коллагеновых волокон. Регенерация коллагена характеризуется двухфазностью: 3-7 сутки и 14-21 сутки, о чем свидетельствует активация продукции коллагена и увеличение толщины коллагеновых волокон. Деградация межучного вещества происходит позже – на 7 сутки и продолжается до 14 суток, на что указывает высокая концентрация сиаловых кислот в сыворотке крови. Содержание снижается к 21 дню. Установлено, что процессы регенерации с увеличением количества клеток происходят на границе сетчатой дермы и гиподермы.

В первые 3 суток после локального холодого воздействия отмечено снижение концентрации IGF-1 с увеличением до 14 суток и сохранением высокого содержания до окончания наблюдения.

В четвертой главе дана характеристика заживления раневой поверхности после локального холодого воздействия у крыс на фоне нарушения толерантности к глюкозе. В группе лабораторных животных с нарушением толерантности к глюкозе деградация коллагена начиналась также на 3 сутки, но регенерация его, проявляющаяся активным синтезом, характеризовалась лишь одним пиком с 7 по 14 сутки. Увеличение концентрации сиаловых кислот в сыворотке крови, свидетельствующее о деградации межучного вещества, также происходило на 3 сутки, но, в отличие от группы лабораторных животных без нарушения толерантности к

глюкозе, сохранялось в течение всего периода наблюдения. Максимальное скопление клеток отмечалось также на границе сетчатой дермы и гиподермы, но лишь на 7 и 21 сутки.

В заключении автор обобщает полученные результаты исследования, где приводит таблицу и схему механизмов ремодуляции межклеточного матрикса дермы в двух опытных группах. Всем обсуждаемым в диссертационном исследовании аспектам приводится логичное подтверждение, нашедшее отражение в результатах собственных исследований, а также отечественных и зарубежных литературных источниках.

Выводы соответствуют поставленным задачам, содержательны и информативны. Практические рекомендации имеют значение для последующих научных исследований по вопросам регенерации.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы, изложенные в нем сведения позволяют получить полноценное представление о проведенном исследовании.

Работа имеет целостный, заверченный вид. По содержанию соответствует предмету исследования и выбранной научной специальности.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет, однако в порядке дискуссии имеется несколько *вопросов*:

1. Объясните выбор модели перорального потребления глюкозы у грызунов для моделирования нарушения толерантности к глюкозе? Какова, на Ваш взгляд, степень экстраполяции данной модели на человека? Почему Вами не использовалась, например, модель стрептозотоцин- или аллоксан-индуцированного стабильного экспериментального сахарного диабета?

2. Какова, на Ваш взгляд роль, различных ганглиозидов в процессах репарации, в том числе при острой холодовой травме?

3. Какие современные представления об экспрессии факторов ангиогенеза при регенеративно-репаративных процессах последствий острой холодовой травмы, в том числе на фоне нарушения глюкозотолерантности?

4. Почему, на Ваш взгляд, острая холодовая травма по своему повреждающему характеру обладает определенной тканеспецифичностью?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шутского Никиты Алексеевича «Механизмы ремодуляции межклеточного матрикса дермы на экспериментальной модели острого отморожения при нарушении глюкозотолерантности» является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное

значение для патофизиологии, а именно, проанализировано влияние глюкозотолерантности на течение процессов ремодуляции межклеточного матрикса дермы после острой холодовой травмы.

Актуальность, научная новизна, достоверность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Шутского Никиты Алексеевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изм. от 30 июля 2014 года № 723, ..., в ред. ... 25 января 2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Начальник научно-исследовательского отдела
(медико-биологических исследований) НИЦ
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
доктор медицинских наук

Р.И. Глушаков

12.02.2024 г.




подпись заверено
Бриг. нар. орг. ОНЧ/МПК
М.И. К.И.

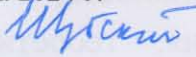
И.И. Иванов

Название и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. Тел.: +7 (812) 292-32-20; e-mail: vmeda-na@mil.ru

Отзыв официального оппонента Глушакова Р.И. поступил «12» марта 2024 г.
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01,
к.б.н.

 Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлен «12» марта 2024 г.
Соискатель

 Н.А. Шутский

