

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника ФГБНУ «Научный центр неврологии» Антоновой Ксении Валентиновны на диссертационную работу Артемовой Екатерины Викторовны на тему «Нейрогуморальная регуляция репарации ран у пациентов с сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день осложнения сахарного диабета являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку приводят к значимым социально-экономическим потерям. Проблема оказания помощи больным с поражениями стоп является одной из самых актуальных, а число ампутаций нижних конечностей в большинстве развитых стран неуклонно растет. Это ведет к увеличению числа инвалидов, высокой смертности лиц с сахарным диабетом, существенным образом увеличивает расходы здравоохранения и дополнительных мер социальной поддержки. В структуре поздних осложнений сахарного диабета диабетическая полинейропатия занимает лидирующие позиции у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, а также является главной причиной формирования язвенных дефектов стоп.

Сочетанное поражение нервной системы, магистрального сосудистого русла и системы микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом определяет специфику течения репарации. Успешная репарация невозможна без последовательно сменяющих друг друга фаз регенераторного процесса: воспаления, пролиферации и заживления. Продолжительность воспалительного ответа является определяющим в процессе репарации; провоспалительные сигналы играют пусковую роль в каскаде реакций, предшествующих эпителизации и, если воспаление принимает персистирующий характер, рана становится хронической. Когда раны не

проходят последовательный порядок фаз заживления, не переходят в следующую фазу, их становится трудно лечить, что является важной клинической проблемой.

Классические теории патогенеза хронических нейропатических ран у пациентов с сахарным диабетом рассматривают такие механизмы как снижение трофического влияния вследствие нейропатии, деформация стопы, обусловленная моторной нейропатией, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериоло-венозных шунтов. Нарушенное заживление ран может быть вызвано многими факторами, включая повторную инфекцию, сниженную реэпителизацию, дефектный ангиогенез, некроз тканей, перепроизводство активных форм кислорода, экссудацию и формирование провоспалительной среды. Как правило, наблюдаются три различные категории хронических ран, которые включают сосудистые язвы, язвы при синдроме диабетической стопы и пролежни.

Синдром диабетической стопы, который относится к наиболее тяжелым осложнениям, возникает в условиях различных патологических изменений, способствующих худшему заживлению. Хронические гипергликемические состояния изменяют системную перфузию крови; вызывают накопление конечных продуктов гликирования, которые нарушают функционирование фибробластов и кератиноцитов и вызывает окислительный стресс, что, в конечном счете ведет к сосудистым повреждениям, а также изменениям структуры и функции периферических нервов, вызывая нейропатию.

При этом, дисфункция иммунных клеток играет важную роль в патогенезе нейропатической раны. Измененный иммунный ответ, затрудненный ангиогенез, воспаление и измененная миграция, а также пролиферация клеток, участвующих в заживлении ран и ремоделировании; все это выступает в качестве факторов, способствующих замедленному заживлению. Патологические процессы, приводящие к нарушению процессов дифференцировки, пролиферативной активности и миграции кератиноцитов в ране при сахарном диабете остаются неизученными.

Гормоны, циркулирующие в системном кровотоке или локально секретируемые нейротрансмиттеры и нейропептиды регулируют основные иммунные функции, такие как презентации антигена, секреция цитокинов и антител, созревание и селекция основной массы Т лимфоцитов, активность лимфоцитов, пролиферацию и хемотаксис к зоне повреждения. Периферическая нервная система играет важную роль в развитии воспалительного ответа в тканях путём регуляции активности местной иммунной системы. Значительное число экспериментальных работ на мышинных моделях посвящено исследованию процесса репарации на фоне хронического стресса. Эти исследования подтверждают, что нервная система может играть определяющую роль в регуляции восстановления целостности кожи. Высвобождающиеся нейропептиды участвуют во многих воспалительных процессах, которые принципиально важны для нормального заживления ран, такие как пролиферация клеток, продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста, неоваскулогенез. Опираясь на данные фундаментальных исследований, закономерно будет предположить, что повреждение периферической нервной системы влияет на успешный регенеративный процесс.

Понимание патогенетических механизмов, происходящих при повреждении ткани у пациентов с СД, лежит в основе разработки оптимальной лечебной стратегии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Проведенное в рамках диссертации Артемовой Е.В. исследование, обладает достаточной научной новизной, поскольку впервые проведена оценка клеточного цикла кератиноцитов края нейропатических ран у пациентов с СД и в эксперименте на лабораторных животных с индуцированным СД. Научная значимость решения проблемы заключается в

выявлении патологических процессов, обуславливающих развитие и персистенцию хронических ран при сахарном диабете.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Артемовой Е.В. обладает достаточной теоретической значимостью, поскольку содержит актуальную информацию о нарушении регуляции клеточного цикла кератиноцитов у пациентов с тяжелым поражением периферической нервной системы, патофизиологии финального этапа репарации тканей. В ходе проведенной работы отработана методика забора и маркировки тканей для дальнейшего гистологического исследования. Ответ на поставленные задачи позволит разработать персонафицированный алгоритм терапевтического воздействия по результатам иммуногистохимического типирования образцов ран. Понимание патологических процессов, лежащих в основе формирования хронических нейропатических ран позволит создать необходимую научную базу для поиска и создания новых мишеней для фармакотерапии.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов

и выводов диссертации

Автор диссертации осуществил глубокий анализ мировой и отечественной литературы, освещающей вопрос репарации тканей в норме и при различной патологии, включающей сахарный диабет. Личное участие автора в исследовании проявилось во множестве аспектов: в формулировании цели и задач исследования, детальной разработке дизайна и методологии всех этапов исследования. Систематизация и анализ данных также были осуществлены автором лично. Автор не только провел всесторонний анализ, но и сформулировал выводы и практические рекомендации, базируясь на своих оригинальных данных. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе полученных результатов, аргументированы и

закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований, их статистическим анализом.

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с применением современных сведений и достижений в области эндокринологии с использованием диагностических и статистических методов, адекватных поставленным целям и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Артемовой Е.В. оформлена по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, обзора литературы, разделов, посвященных материалам и методам исследования, результатов, полученных в ходе собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 89 источника литературы (из них 7 отечественные и 82 зарубежных). Работа иллюстрирована 4 таблицами и 27 рисунками.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе международных. Содержание диссертационного исследования отражено в 14 печатных работах (из них 4 работы – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций).

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19 - Эндокринология. Объем и структура

диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, обоснована научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту и личный вклад автора.

В Главе «Обзор литературы» обобщены современные представления по течению раневого процесса в норме и патологии, описаны эффекты на клеточный цикл кератиноцитов в зависимости от стимуляции различных подтипов рецепторов, запускаемых нейромедиаторами, а также описаны основные сигнальные пути, регулирующие местный иммунный статус при повреждении кожного покрова. Выборка источников актуальная и достаточная. Анализ обзора литературы написан грамотно и понятно и свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой темы, и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

В Главе «Материалы и методы исследования» изложена методология двух частей исследования, определены критерии включения и исключения пациентов, указаны способы формирования выборок, даны их характеристики, подробно разъяснены материалы и методы, используемые автором в данной работе; детально расписаны сроки проведения и дизайн экспериментальной части, подробно изложены иммуногистохимические маркеры. Полученные данные корректно обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В Главе «Результаты исследования» проведена детальная характеристика исследуемых пациентов, а также этапы выполнения эксперимента с лабораторными животными, подробно изложены результаты патоморфологического исследования биоптатов ран.

Было выявлено, что у пациентов с нейропатическими ранами нарушен нормальный процесс ороговения: формировался патологически утолщенный эпидермис с наличием пролиферирующих клеток в дифференцированных слоях. Все слои эпидермиса раневого дефекта основной группы активно

пролиферировали на условно разделенных стадиях раневого процесса (0, 10, 24 сутки), что приводило к патологическому утолщению кожи. Экспрессия цитокератина K17 количественно не менялась, что свидетельствует о низком миграционном потенциале кератиноцитов края нейропатических ран.

В экспериментальной части исследования показано, что патология немиелинизированных С-волокон формировалась с 7-х суток стрептозотоцин-индуцированной гипергликемии, в то время как скорость заживления ран статистически не различалась у животных контрольной и диабетической групп, однако ни у одной крысы с СД к 24-м суткам не отмечено окончательного заживления раневого дефекта. При окраске гематоксилин-эозином отмечена картина заживления вторичным натяжением под струпом с последовательной сменой фаз раневого процесса и краевой эпителизацией.

В главе «Обсуждение результатов» автор тщательно анализирует собственные результаты, сопоставляет их с мировыми данными, что дает основание для формулировки выводов и рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования, полностью обоснованы, конкретны и вытекают из содержания диссертационной работы. Работа написана научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о профессиональном знании диссертантом анализируемой тематики, а также овладении им методологией научного исследования.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации всего опубликовано 14 печатных работ (из них 4 работы – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций: 7 статей, 7 тезисов). Основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конференциях и конгрессах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Артемовой Е.В. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется, отмечаются единичные грамматические и стилистические ошибки, дублирования, которые не снижают качества данной диссертационной работы.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. У пациентов основной группы по данным конфокальной микроскопии роговицы отмечалось значимое снижение плотности нервных волокон. Какова значимость выявленных изменений в оценке и прогнозе нейропатической язвы?

2. Пациенты в целом по группе имели неудовлетворительные результаты гликемического контроля на момент включения в исследование. Были ли среди них больные с близкими к целевым значениям гликированного гемоглобина и не оценивалось ли влияние выраженности и длительности углеводных нарушений на течение и исход раневого процесса?

В рамках дискуссии также следует отметить, что в тексте диссертации для обозначения заболевания используются слова «сахарный диабет», «диабет», а также сокращение «СД». Употребление термина «диабет» понятно по контексту, но, очевидно, требует нозологического уточнения.

Заключение

Диссертационная работа Артемовой Екатерины Викторовны на тему «Нейрогуморальная регуляция репарации ран у пациентов с сахарным диабетом», является законченной научно-квалификационной работой,

содержащей исследования патогенеза формирования хронических ран при патологии периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом, что имеет существенное теоретическое значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Артемовой Екатерины Викторовны на тему «Нейрогуморальная регуляция репарации ран у пациентов с сахарным диабетом» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор Артемова Екатерина Викторовна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
ФГБНУ «Научный центр неврологии»


Антонова К.В.

Подпись д.м.н. К.В. Антоновой заверяю,
ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук


Сергеев Д.В.

04.10.2024

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"

125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Телефон: +7 (495) 374-77-76

Электронная почта: dissovet@neurology.ru