

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Астрелиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Тимофеева Сергея Евгеньевича «О морфогенезе ателектазов при радиоиндуцированном повреждении легких» (клинико-экспериментальное исследование), представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 - патологическая анатомия

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Тимофеева С.Е. посвящена решению актуальной проблемы клинической и фундаментальной медицины – выявлению особенностей морфогенеза ателектазов, развивающихся в лёгких при действии ионизирующего излучения на грудную клетку в комплексном лечении рака молочной железы и при экспериментальном радиоиндуцированном повреждении.

В настоящее время остается нерешенной проблема разработки и использования новых методов, технологий и лекарственных средств профилактики и лечения ателектазов лёгкого. Существует ряд препаратов, одним из механизмов действия которых является влияние на альвеолоциты II типа, выражющееся в стимулировании выработки ими сурфактанта, что может привести к существенному снижению числа ателектазов и дистелектазов. Незначительное количество работ по моделированию ателектазов в эксперименте затрудняет понимание и оценку начальных инициальных изменений легочной ткани, составляющих существо первых звеньев морфогенеза ателектаза, поэтому актуально выделение конкретных механизмов альтерации, лежащих в основе возникновения и реализации ателектазов.

Анализ морфогенеза ателектазов и возможностей его коррекции и/или модификации в настоящее время является более перспективным и позволяет проводить исследование патологической морфологии легких при ателектазах на новом хорошо обеспеченном методическом уровне.

На сегодняшний день количество регистрируемых ателектазов лёгкого не только не уменьшилось, но приобрело устойчивую тенденцию к увеличению. В связи с этим выявление особенностей морфогенеза ателектазов, развивающихся в лёгких при действии ионизирующего излучения на грудную клетку в комплексном лечении рака молочной железы и при экспериментальном радиоиндуцированном повреждении представляют несомненную значимость для клинической и фундаментальной медицины.

Актуальность и значимость проведенных исследований подтверждается достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

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

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как исследование выполнено с использованием достаточного количества экспериментального материала и с применением современных лабораторно-диагностических методов исследования. Исследования проведены в необходимом объеме, статистический анализ полученных результатов подтверждает их значимость и достоверность. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, подтверждены полученными результатами, имеют значимый как прикладной, так и фундаментальный характер для пульмонологии, патоморфологии и других отраслей медицины. Диссертационная работа составлена логично, методологически верно определены цель и задачи исследования. Выводы и практические рекомендации сделаны в соответствии с полученными результатами.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе выполнения представленного диссертационного исследования получены результаты и сформулированы положения, обладающие несомненной научной новизной.

Впервые установлено, что ателектазы лёгких, как в клинике, так и эксперименте, формируются спустя непродолжительное время после лучевого

воздействия. В эксперименте этот период составляет от 1 до 3 суток. В клинике длительность латентного периода, предваряющего появление ателектазов, может варьировать от десяти до 30 суток и более в зависимости от состояния легочной ткани, степени выраженности и компенсированности предсуществующей патологии.

Впервые показано, что как в клинике, так и в эксперименте, в развитии ателектазов имеют значение быстро реализуемые факторы (факторы первого порядка), в частности, разрушение сурфактанта под действием ионизирующего излучения, повреждение эндотелиоцитов капилляров микроциркуляторного русла, расстройства кровообращения, приводящие к нарастающей гипоксии. В качестве медленно реализуемых факторов (факторов второго порядка) следует отнести повреждение (дистрофия и некроз) булавовидных клеток и альвеолоцитов II типа, нарастание бронхо-бронхиолярной обструкции и констрикции, либо существенного лимитирования просвета бронхов и бронхиол.

Впервые использованы тонкие чувствительные прецизионные морфологические методы для идентификации изменений, происходящих в лёгких при развитии ателектазов: иммуногистохимия, трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия, физико-химический метод рамановской спектроскопии, позволяющий регистрировать «отпечатки» молекул органических и неорганических соединений, кумулирующихся в легочной паренхиме в процессе формирования и персистенции ателектазов и дистелектазов.

Таким образом, полученные результаты и научные положения, выносимые на защиту, можно оценить как новые для современной фундаментальной науки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Тимофеева С.Е. носит как теоретическую, так и прикладную направленность и представляет несомненную перспективу для дальнейших научных исследований.

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение для патологической анатомии, грудной и абдоминальной хирургии, фтизиопульмонологии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии, поскольку вносят существенный вклад в понимание и расширение представлений о морфогенезе ателектазов, возникающих при радиоиндуцированном воздействии на лёгкие. Результаты исследования существенно дополняют имеющиеся фундаментальные сведения и расширяют существующие теоретические представления о закономерностях возникновения и развития ателектазов легких.

Выявлены морфологические особенности и временные характеристики формирующихся в легком ателектазов. Установлено, что первоначально ателектазы и дисталектазы развиваются преимущественно субплеврально и являются монофакторными, сурфактант зависимыми. Ателектазы, расположенные интрапульмонарно, относятся к многофакторным и развиваются на фоне сохраняющегося дефицита сурфактанта, имея в виду не только количественные, но и качественные его характеристики, расстройства кровообращения, прогрессировании бронхиальной и бронхиолярной констрикций и обструкций. Интрапульмонарные ателектазы отличаются от субплевральных многочисленностью, меньшей площадью и мозаичностью расположения.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования для профилактики развития ателектазов и терапии в начальной стадии их формирования сурфактант-содержащих препаратов, обладающих не только антиателектатическими, но также антиоксидантными, радиопротективными и эндотелиопротективными эффектами.

Полученные данные проведенного исследования о морфогенезе ателектазов, развивающихся при воздействии ионизирующего излучения, могут быть положены в основу разработки схемы профилактики и лечения ателектазов, использованы при пересмотре и усовершенствовании Стандартов оказания медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания и других локализаций, использованы в учебном процессе на лечебном

и педиатрическом факультетах высших медицинских учебных заведений, системе непрерывного медицинского образования.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация Тимофеева С.Е. изложена в традиционном стиле, изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав (включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов исследования), выводов, списка литературы, включающего 213 источников, из них 43 отечественных и 170 зарубежных, списка сокращений, приложений.

Во **введении** к диссертационной работе обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость исследования, а также сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, и приведена структура работы.

Обзор литературы представлен в достаточном объеме, написан, как и вся диссертация, хорошим литературным языком и свидетельствует о глубоких и всесторонних знаниях проблем патоморфологов и практикующих врачей. Стиль изложения позволяет получить образное впечатление о современном состоянии темы настоящего диссертационного исследования. Приведены данные о дефиниции и классификации ателектазов лёгкого, особенностях их возникновения, развития и морфологических проявлений; особенностей ателектазов легкого при воздействии ионизирующего излучения; использовании рамановской спектроскопии для диагностики заболеваний и патологических состояний.

Исходя из приведенных данных литературы, автор заключает, что вопросы морфогенеза ателектазов, особенно в начальный период их формирования, изучены недостаточно.

В главе «**Материалы и методы**» представлена подробная характеристика методов экспериментальных исследований, а также общая характеристика групп лабораторных животных и ретроспективное исследование историй болезни 28 пациентов-женщин с раком молочной железы, получавших лучевое

воздействие на область грудной клетки. Для выполнения данной работы была разработана оригинальная методология, базирующаяся на применении метода мультиплексного анализа, проводимого для определения в одном образце (препарate), содержащем легочную паренхиму и строму, максимально возможного объема данных посредством использования рутинных общепринятых (макроскопическое описание, гистологическое изучение) технологий и тонких прецизионных морфологических (имmunогистохимическое, трансмиссионное и сканирующее электронномикроскопическое исследование) подходов. А также одновременно идентифицировать молекулы различных химических соединений, кумулирующихся в легких при радиоиндуцированном воздействии и влияющих на возникновение и развитие в них ателектазов, при помощи современных морфометрических и биофизических (рамановская спектроскопия) методов, предусматривающих использование оригинальных компьютерных программ. Следует также отметить масштаб, проведенных фундаментальных исследований.

В 3-й главе автор подробно описывает результаты морфогенеза ателектазов при радиоиндуцированном повреждении легких в эксперименте. Полученные данные в результате эксперимента на лабораторных животных по моделированию радиоиндуцированного повреждению легких, позволяют представить морфогенез возникающих ателектазов в виде сменяющих друг друга периодов, законченных во временном и морфологических контекстах. Смена каждого периода знаменуется наступлением новых качественных изменений в легочной паренхиме, составляющих его сущность. При изучении историй болезни и секционного материала определить морфогенез ателектазов в виде такой же последовательности не представлялось возможным, хотя и удалось выявить некоторые особенности и закономерности их возникновения и развития у лиц с раком молочной железы.

В 4-ой главе представлено обсуждение полученных результатов исследования, в которой приводится подробное описание. Обращает на себя внимание безупречная логичность и убеждающая обоснованность

интерпретации результатов проведенных исследований. Подводятся итоги проведенных исследований, что объединяет все полученные в работе результаты, логично приводит к важным как с фундаментальной, так и с практической стороны выводам.

Выводы вполне логично вытекают из результатов диссертационной работы и в достаточной мере соответствуют цели и поставленным задачам проведенного научного исследования.

Диссертация написана без грамматических и стилистических неточностей, изложена хорошим, образным научным языком.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Перечнем Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Вопросы и замечания

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и изложению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Тимофеева Сергея Евгеньевича «О морфогенезе ателектазов при радиоиндукционном повреждении легких» (клинико-экспериментальное исследование) является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи, а именно выявление особенностей морфогенеза ателектазов, развивающихся в лёгких при действии ионизирующего излучения на грудную клетку в комплексном лечении рака молочной железы и при экспериментальном радиоиндукционном повреждении.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности и значимости полученных результатов диссертационная работа Тимофеева Сергея Евгеньевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

Руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» доктор медицинских наук, доцент

Т.А. Астрелина

Подпись Астрелиной Татьяны Алексеевны заверяю:


10.01.2022.

Ученый секретарь – заведующий организационно-методическим отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
кандидат медицинских наук

Е.В. Голобородько



Фактический адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Телефон: +7 (499) 190-86-58

Сайт в интернете: fmbafmbc.ru

E-mail: t_astrelina@mail.ru

«10 » января 2022 г.