

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Клиниковой Марины Геннадьевны на диссертацию Гребенщиковой Алины Сергеевны на тему: «Структурные изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия, 1.5.22 – клеточная биология

**Актуальность темы исследования.** Ожоговая травма остается одним из широко распространенных видов травматизма с высоким процентом летальности. Смерть при термической травме чаще всего наступает в период ожоговой септикотоксемии. Летальность при септикотоксемии обусловлена развитием устойчивости патогенной флоры к антибиотикам, вторичным иммунодефицитным состоянием, протеолитической активностью крови с усиленным распадом плазменных и тканевых белков, приводящих к септической и метаболической интоксикации, а также к гипоксии и выраженным микроциркуляторным расстройствам. Развитие микроциркуляторных расстройств при септических состояниях связано с эндотелиальной дисфункцией за счет структурных изменений эндотелия кровеносных капилляров. Альтерация эндотелия кровеносных капилляров сопровождается выраженными нарушениями функционирования гистогематического барьера, проницаемости сосудистой стенки, регуляции гомеостаза, что приводит к прогрессирующим микроциркуляторным расстройствам и развитию полиорганной недостаточности. Поэтому тема диссертационной работы А.С. Гребенщиковой, посвященная изучению патоморфологических, ультраструктурных и молекулярных изменений эндотелия кровеносных капилляров мышцы сердца при летальной ожоговой септикотоксемии, научно обоснована и является одной из научных проблем, изучаемых в рамках специальностей 3.3.2 – патологическая анатомия, 1.5.22 – клеточная биология.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации.** В работе А.С. Гребенщиковой обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением исследования, использованием комплексного подхода в изучении патоморфологических изменений миокарда при ожоговой септикотоксемии. Проведен анализ данных 94 заключений эксперта и медицинских карт стационарного больного пациентов, находившихся на лечении в «Новосибирском областном ожоговом центре» ГБУЗ НСО «Государственная Новоси-

бирская областная клиническая больница» с заключительным клиническим диагнозом «Ожоговая болезнь, стадия септикотоксемия», за 5-летний период, с 2016 по 2020 гг. Для световой и поляризационной микроскопии, а также иммуногистохимического исследования была сформирована основная группа, которую составили 32 трупа мужского и женского пола, погибших в возрасте от 18 до 74 лет, в среднем ( $47 \pm 7,4$ ) лет. Группу контроля составили 12 случаев скоропостижно умерших мужчин от «внезапной коронарной смерти», их средний возраст составил ( $39 \pm 4,5$ ) лет. Для выполнения электронно-микроскопического исследования были взяты 5 случаев погибших в период ожоговой септикотоксемии, 3 случая составили наблюдения контрольной группы.

Методическая часть диссертации включает использование световой, поляризационной и электронной микроскопии, морфометрического, иммуногистохимического исследования и статистического анализа. Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам работы. Достаточный объем клинических наблюдений, использование сертифицированного оборудования, применение современных методов патоморфологического анализа биоматериала, адекватная статистическая обработка результатов позволили автору получить новые данные о структурных изменениях эндотелия кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.

**Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации.** В диссертационной работе А.С. Гребенщиковой на основании научного анализа впервые установлено, что патоморфологические изменения миокарда при ожоговой септикотоксемии с летальным исходом характеризуются острыми расстройствами кровообращения, пролиферацией эндотелия кровеносных капилляров, увеличением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45), острыми очаговыми повреждениями миокарда, развившимися на фоне выраженного повышения уровня лейкоцитарного индекса интоксикации и С-реактивного белка, а также снижения лимфоцитарного индекса, абсолютной лимфопении и стойкой артериальной гипотензии при коррекции вазопрессорными препаратами.

Важно отметить, что в работе впервые установлены морфофункциональные признаки формирования эндотелиальной дисфункции кровеносных сосудов миокарда при летальной ожоговой септикотоксемии: статистически значимое снижение уровня экспрессии CD31 и CD34, деструкция внутриклеточных органелл в эндотелиоцитах и редукция везикулярного трансэндоте-

лиального транспорта (суммарная объемная плотность везикулярных структур в эндотелиоцитах капилляров миокарда ожоговых больных была меньше аналогичного показателя контрольной группы на 31 – 71%).

В диссертационной работе А.С. Гребенщиковой впервые показано, что в результате ожоговой септикотоксемии в цитоплазме эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца отмечается активация аутофагии с усилением эндоцитоза: объемная плотность аутофагосом в цитоплазме эндотелиоцитов капилляров миокарда больных превышал аналогичный показатель контрольной группы в среднем в 9,16 раз. По мнению автора, активацию аутофагии следует рассматривать как закономерно развивающуюся компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на сохранение эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.** В диссертационном исследовании Гребенщиковой А.С. получены новые данные, расширяющие представление о морфофункциональных особенностях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда и их возможной роли в компенсаторных процессах, влияющих на микроциркуляцию миокарда при ожоговой септикотоксемии. Установленные особенности экспрессии молекулярных маркеров (CD31 и CD34) эндотелиоцитами дополняют данные об особенностях микроциркуляторных расстройств и эндотелиальной дисфункции при развитии ожоговой септикотоксемии. Выявленные особенности ультраструктурных изменений эндотелиоцитов, связанные с аутофагией у больных с ожоговой септикотоксемией позволяют высказаться о гетерогенности структуры эндотелия кровеносных капилляров в различных отделах миокарда левого желудочка и расширяют современные представления о развитии микроциркуляторных расстройств мышцы сердца.

Результаты исследования могут быть использованы в судебно-гистологических отделениях территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы при световой и поляризационной микроскопии объектов патоморфологического исследования. Оценка молекулярных маркеров (CD31, CD34, CD45) также может быть использована в практической работе для выявления повреждений эндотелия кровеносных капилляров мышцы сердца в случаях ожоговой септикотоксемии. Полученные в диссертационном исследовании Гребенщиковой А.С. новые данные о структурных изменениях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда являются морфологиче-

ским обоснованием прогрессирующих микроциркуляторных расстройств и развития сердечной недостаточности при ожоговой септикотоксемии и могут быть положены в основу новых методических подходов при изучении механизмов развития сердечной недостаточности различного генеза.

Новые знания об особенностях ультраструктуры эндотелия и активации аутофагии в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда, полученные А.С. Гребенщиковой, могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, судебной медицины, гистологии, эмбриологии и цитологии медицинских вузов России, а также при подготовке клинических ординаторов по специальностям «Патологическая анатомия» и «Судебно-медицинская экспертиза».

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности.** Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложенное на 146 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 47 рисунками. Список литературы содержит 303 библиографических источников, в том числе 102 отечественных и 201 англоязычный.

Во «Введении» изложена актуальность темы, обоснованы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Целью исследования явилось изучение патоморфологических изменений миокарда и экспрессии молекулярных маркеров эндотелия кровеносных капилляров, а также ультраструктурной организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров мышцы сердца при летальной ожоговой септикотоксемии.

Обзор литературы отражает актуальность проведенного исследования, степень разработанности темы, включая эпидемиологические, патогенетические аспекты развития ожоговой септикотоксемии, что свидетельствует о глубине знаний по данной проблеме. Диссертантом показано хорошее знание современной литературы по изучаемой тематике, достаточно полно освещены современные данные, цитируются источники последних лет.

Вторая глава посвящена характеристике основной и контрольной групп, описанию методов, которые в целом соответствуют поставленным

задачам. Представлено подробное описание методов патоморфологического анализа (световая, поляризационная, электронная микроскопия и иммуногистохимия) и морфометрического анализа.

Применение современных методов статистической обработки данных с использованием пакета прикладных компьютерных программ обеспечивает достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов.

Результаты собственных исследований изложены в третьей главе с подробным описанием и наглядными иллюстрациями в виде таблиц и рисунков отличного качества. Автор анализирует данные медицинских карт ожоговых больных, умерших от септикотоксемии, и экспертные заключения. Патоморфологическое исследование миокарда, выполненное с помощью световой и поляризационной микроскопии, иллюстрировано микрофотографиями отличного качества, как и электронограммы, демонстрирующие комплекс ультраструктурных изменений эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца умерших от ожоговой болезни в период септикотоксемии. Следует отметить, что гистологическое и иммуногистохимическое исследования проведены с адекватной статистической обработкой и выявлением корреляций. В обсуждении обобщены и интерпретированы полученные результаты.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.** Диссертация А.С. Гребенщиковой является самостоятельным и законченным научным исследованием. Выводы диссертации сформулированы корректно, являются обоснованными, соответствуют поставленным цели и задачам и логично вытекают из полученных автором результатов

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Материалы работы были доложены и обсуждены на научных конференциях, по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций, из них 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Принципиальных замечаний к тексту диссертации у меня нет, но в ходе изучения диссертационной работы, в порядке дискуссии, к автору возникли следующие вопросы:

1. При оценке клинико-функциональных данных, изложенных в ме-

дицинских картах больных с ожоговой септикотоксемией, развивающиеся дисфункциональные изменения сердца оценивали с помощью шкалы SOFA. С какой целью применяется эта шкала и что она собой представляет?

2. Уточните, пожалуйста, почему для морфометрии эндотелиоцитов образцы миокарда брали из разных отделов левого желудочка сердца больных с септикотоксемией, а сравнивали их с образцами контрольной группы без разделения на отделы?
3. На Ваш взгляд, чем обусловлена активация аутофагических процессов в эндотелиоцитах кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии?

**Заключение.** Диссертационная работа Гребенщиковой Алины Сергеевны на тему «Структурные изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при ожоговой септикотоксемии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Сергея Владимировича Савченко и доктора медицинских наук, профессора Владимира Павловича Новоселова, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. патологическая анатомия и 1.5.22. клеточная биология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучены особенности патоморфологических и ультраструктурных изменений эндотелия кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца при ожоговой септикотоксемии, что имеет большое значение для развития медицины (патологической анатомии, судебной медицины) и клеточной биологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в рецензируемых научных изданиях научно-квалификационная работа Алины Сергеевны Гребенщиковой соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуж-

дения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия, 1.5.22 – клеточная биология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и ультраструктурных основ патологии Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», доктор биологических наук (специальность 1.5.22 – клеточная биология)

*М.Г. Клиникова* – Клиникова Марина Геннадьевна

Тел.: (383) 334-80-03  
[pathol@inbox.ru](mailto:pathol@inbox.ru)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Институт молекулярной патологии и патоморфологии

Адрес: 630117 г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

Тел.: (383) 335-97-74

<https://frcftm.ru>

[director@frcftm.ru](mailto:director@frcftm.ru)

Подпись заверяю:



Эту подпись  
заверяю

Начальник отдела кадров

29 03

*Клиниковой М.Г.*

*Менеева О.И.*

29.03.2022 г.