

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО АГМУ

Минздрава России

Д-р мед. наук, профессор

И.И. Шереметьева

№ _____

На _____ от _____

« 13 »

2022 г.

ОТЗЫВ

о научно-практической ценности диссертации Ощепковой Натальи Гавриловны «Морфологический анализ сократительного аппарата миокарда при ожоговом шоке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.3.2. Патологическая анатомия
1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы диссертационной работы

В связи с ростом различных техногенных катастроф, а так же увеличением числа военных действий, ожоговая болезнь является одной из актуальных проблем современности, так как сопровождается высокими показателями летальности. Ожоговый шок, являясь первой стадией, развивается в первые часы после термической травмы и определяет дальнейшее течение всей ожоговой болезни, так как именно в этот период происходит реализация всех компенсаторных возможностей организма. Развивающаяся при ожоговом шоке левожелудочковая недостаточность приводит к летальному исходу, частота которого при ожоговом шоке может достигать до 1/3 всех случаев. Учитывая патогенетические особенности ожогового шока в развитии левожелудочковой недостаточности реализуются несколько механизмов, один из которых широко описан в данных литературы и характеризуется снижением венозного возврата и формирующимся синдромом малого сердечного выброса. Второй

патогенетический механизм связан со снижением сократительной способности миокарда при ожоговом шоке, он имеет характерные клинические проявления, однако морфологическое обоснование развития структурных изменений в мышце сердца в данных литературных источников, на современном этапе, нет.

В связи с изложенным, диссертационная работа Н.Г. Ощепковой, посвященная изучению структурных основ снижения сократительной способности миокарда при ожоговом шоке на тканевом, ультраструктурном и молекулярном уровнях, является актуальной и востребованной для медицинской науки и практики.

Новизна исследования

Научная новизна работы заключается в том, что Н.Г.Ощепковой впервые представлены данные о снижении сократительной способности миокарда левого желудочка, обусловленной уменьшением экспрессии актина и десмина кардиомиоцитами.

Автором впервые продемонстрировано, что развитие ожогового шока сопровождается структурной реорганизацией кардиомиоцитов, обусловленной их деструкцией и отеком, а также активацией лизосом и изменением форм и структуры субпопуляций митохондрий. Впервые определено, что при ожоговом шоке отмечаются более выраженные ультраструктурные изменения перинуклеарной субпопуляции митохондрий.

Впервые установлено, что при ожоговом шоке возрастают показатели уровня экспрессии miR-200c, miR-200b, miR-155 и miR-378a в мышце сердца и плазме крови, что связано с изменением синтеза белков на посттранскрипционном уровне.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы заключается в получении

новых фактов об особенностях патогенеза, танатогенеза и морфологии миокарда у больных с ожоговой болезнью в стадии шока.

Выявленные Н.Г. Ощепковой данные об ультраструктурных изменениях кардиомиоцитов и основных субпопуляций митохондрий кардиомиоцитов при ожоговом шоке могут быть полезны для разработки новых принципов кардиопротекции при лечении ожоговых больных в стадии ожогового шока.

Полученные автором новые сведения об особенностях экспрессии ассоциации молекулярных маркеров в плазме крови и миокарде, больных умерших в острой стадии ожоговой болезни могут быть использованы как дополнительные критерии оценки тяжести шока и учтены при лечении больных.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Н.Г.Ощепковой результаты о структурных изменениях сократительного аппарата миокарда при ожоговом шоке имеют теоретическую и практическую направленность. В них содержатся новые знания об особенностях патогенеза ожоговой болезни, что может быть полезно для разработки кардиопротекции при лечении этой патологии и снижения летальности. Данные, полученные автором, могут быть использованы в практической работе танатологических отделов и судебно-гистологических лабораторий территориальных бюро судебно-медицинской экспертизы при проведении аутопсий и микроскопических исследований миокарда в случаях ожогового шока, а также в судебно-биохимических лабораториях при исследовании образцов миокарда и плазмы крови для оценки тяжести ожогового шока. Результаты диссертационной работы Н.Г.Ощепковой могут быть также использованы в учебном лекционном материале и на практических занятиях на кафедрах патологической анатомии, гистологии и судебной медицины медицинских вузов РФ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается на корректно поставленных задачах, применении адекватных и современных методов исследования и статистической обработке данных. Цель диссертационного исследования полностью отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание.

Восприятие работы облегчает иллюстрационный материал. Полученные данные представлены микрофотографиями высокого качества, графиками и таблицами, а также грамотно обсуждаются с использованием данных современной литературы по изучаемой проблеме.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. В своей работе Н.Г. Ощепкова использовала современный методологический подход к планированию и проведению диссертационного исследования.

Несомненным достоинством данной работы является проведение исследования на достаточном количестве материала, полученного в ходе исследования трупов лиц, умерших от ожогового шока, в полном соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Полученные научные данные апробированы и доложены на научных и научно-практических конференциях.

По теме диссертационной работы опубликовано 17 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Личный вклад соискателя состоит в планировании работы, анализе данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования; сборе материала, проведении морфометрии и анализа статистической обработки материалов, подготовке научных докладов и диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена в классическом академическом стиле, изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 323 источниками, из которых 223 – это зарубежные издания. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 50 рисунков.

В главе 1 «Обзор литературы» отражены имеющиеся данные об особенностях структурной организации миокарда на тканевом и ультраструктурном уровне, изложены современные представления о патогенезе и морфологических изменениях миокарда при ожоговом шоке, а также представлены клинические данные, характеризующие состояние центральной гемодинамики в норме и при ожоговом шоке.

В главе «Материалы и методы» представлена общая характеристика материала и используемых в работе методов исследования. Из данных главы следует, что материалами для настоящего исследования послужили образцы миокарда и плазмы крови от трупов лиц, умерших от ожогового шока в «Новосибирский областной ожоговый центр» ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Контрольную группу составили образцы миокарда умерших от внезапной коронарной смерти.

Для комплексного исследования сократительного аппарата миокарда был использован анализ показателей центральной гемодинамики по данным медицинских карт стационарных больных, а также морфологические методы,

включающие в себя световую и поляризационную микроскопию, иммуногистохимическое исследование, электронную микроскопию кардиомиоцитов и отдельных субпопуляций митохондрий, а также молекулярно-биологический метод для выявления экспрессии микроРНК в плазме и образцах миокарда. В работе был рационально применен морфометрический метод, который был реализован с помощью программы ImageJ. Автор грамотно использовал статистический анализ.

В главе «Результаты исследования и их обсуждения», имеющей пять подглав, соискатель представляет данные об изменениях миокарда, выявленных при световой микроскопии в виде острых расстройств кровообращения, метахромазии цитоплазмы, фрагментации и волнообразной деформации кардиомиоцитов. При исследовании в поляризованном свете автором были выявлены острые очаговые повреждения представленные контрактурами I, II и III степени, очаговым миоцитолизисом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов. Вышеописанные изменения подтверждают данные, описанные в литературных источниках, проанализированных автором по исследуемой проблематике. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено достоверное снижение экспрессии актина и десмина кардиомиоцитами.

При проведении электронной микроскопии автором было показано, что при ожоговом шоке происходила реорганизация кардиомиоцитов характеризующаяся изменением форм и размеров митохондрий, деструктивными изменениями миофибрилл, появлением вторичных лизосом, наполненных липофусцином. При морфометрической оценке органелл, автор указывает на возрастание объемной плотности цитоплазмы клеток с закономерным снижением объемной плотности миофибрилл, и увеличением объемной плотности лизосом в сравнении с показателями контрольной группы.

Существенное значение при выполнении исследования имела оценка субпопуляций митохондрий, позволившая получить новые данные о структурных изменениях этих органелл кардиомиоцитов при ожоговом шоке.

Н.Г. Ощепковой было выявлено снижение объемной плотности крист митохондрий во всех субпопуляциях, при этом наибольшие изменения затронули перинуклеарные митохондрии, где помимо снижения крист отмечали снижение площади органелл. Менее выраженные изменения были выявлены в митохондриях интермиофибриллярной субпопуляции.

При проведении молекулярно-биологического исследования автором было отмечено достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК (miR-155, miR-200b, miR-200c, и miR-378a) в образцах миокарда, которые проявили высокую ассоциацию, связанную с ожоговым шоком, а также повышение уровня микроРНК (miR-155, miR-200c и miR-378a) в плазме крови.

В одной из подглав, автором был проведен анализ показателей центральной гемодинамики, представленных в данных медицинских карт стационарных больных, из которых следует, что снижение сократительной способности миокарда сопровождается уменьшением сердечного индекса, ударного объема, глобальной фракции изгнания сердца и увеличением индекса системного сосудистого сопротивления.

Полученные результаты подтверждаются корректным использованием методов морфологического и морфометрического исследования.

Таким образом, Н.Г. Ощепковой был проведен глубокий анализ и обсуждение полученных результатов с привлечением современных литературных источников. Выводы в полной мере отражают содержание диссертационной работы, логично вытекают из полученных автором данных и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней, логично структурирован, полностью отражает содержание диссертации, все основные положения и выводы.

Работа соответствует паспортам специальностей: 3.3.2 – патологическая анатомия, пункту 4 – «Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, причастности различных органных и тканевых систем к

становлению основного заболевания (полиорганность патологии) и исходу его» и 1.5.22 - клеточная биология, пункту 1 области исследования - «Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, строения и функции клеток и тканей».

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется, однако при ознакомлении с работой возникли некоторые вопросы, на которые просим ответить в порядке дискуссии:

1. При проведении морфологического исследования были Вами выявлены различия в выраженности изменений в сократительном аппарате миокарда в зависимости от площади и глубины ожоговых ран?

2. Имелись ли принципиальные отличия течения ожогового шока при наличии и отсутствии алкогольного опьянения? Почему в исследуемую группу не включали лиц с сопутствующим алкогольным опьянением?

Заключение

Диссертационная работа Ощепковой Натальи Гавриловны «Морфологический анализ сократительного аппарата миокарда при ожоговом шоке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2- патологическая анатомия, 1.5.22 – клеточная биология (медицинские науки), по актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости является законченной квалификационной работой, в которой содержится решение научных задач — изучены патоморфологические изменения миокарда при ожоговом шоке, сопровождающиеся снижением его сократительной способности, а так же особенности экспрессии актина и десмина кардиомиоцитами, характер изменений ультраструктуры кардиомиоцитов и особенности ультраструктурных изменений субпопуляций митохондрий кардиомиоцитов, выявлены особенности экспрессии ассоциации микроРНК (miR-200c, miR-200b, miR-155 и miR-378a) в миокарде и плазме крови при ожоговом шоке.

Диссертационная работа Ощепковой Н.Г. по актуальности, практической значимости, научной новизне, полноте изложения,

достоверности результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв заслушан и утвержден на совместном заседании кафедры судебной медицины им. профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО и кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 «21» марта 2022г).

Заведующий кафедрой судебной
медицины им. профессора В.Н.
Крюкова и патологической анатомии с
курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(14.00.02 – анатомия человека,
14.00.15 – патологическая анатомия)
Телефон: +7 961-982-31-60
E-mail: lav76asmu@mail.ru



Александр Васильевич Лепилов

Заведующий кафедрой биологии,
гистологии, эмбриологии и цитологии
ФГБОУ ВО «Алтайский

государственный медицинский
университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук, кандидат
биологических наук, доцент

(14.03.03 – патологическая физиология)

Телефон: +7 903-949-45-50

E-mail: goryachevamarina@mail.ru



Марина Владимировна Горячева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д.40,
тел.+7(3852) 566-800 E-mail:rector@agmu.ru, web-сайт: <https://www.asmu.ru>

Подписи доктора медицинских наук, профессора А.В. Лепилова и доктора
медицинских наук, кандидата биологических наук, доцента М.В. Горячевой
заверяю.

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России



Мякушев Евгений Александрович

«23» марта 2022 г.