

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Морозова Виталия Валерьевича на диссертационную работу Клочина Виталия Дмитриевича на тему «Структурная организация и процессы фиброзирования печени с токсическими гепатозами и циррозом печени и при коррекции окисленным декстраном в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.22. Клеточная биология, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность избранной темы исследования

Исследования В.Д. Клочина посвящено профилактике фиброза и цирроза печени в исходе токсических гепатозов, которые, несмотря на значительное количество исследований, проведенных в последние годы, остаются ведущими патологическими процессами в структуре заболеваний печени и относятся к числу процессов с высоким числом летальных исходов.

Установлено что заболевания печени встречаются повсеместно вне зависимости от страны, региона возраста и расы. Широкий спектр распространения данной патологии связан с ростом промышленных токсинов, высокими цифрами приема алкоголя. Высокая частота смертности связана с отсутствием эффективных методов лечения, профилактики токсических поражений печени и развития в данном органе фиброза и как следствие цирроза печени, что указывает на недостаточную изученность данного патологического процесса и ее актуальность в современном мире. Эта проблема легла в основу диссертационного исследования В.Д. Клочина определившей целью своей работы исследовать структурную организацию и процессы фиброирования в печени для оценки эффективности коррекции и профилактики окисленным декстраном посттоксических острого, хронического гепатозов и цирроза печени.

Исходя из вышеизложенного, представленное диссертационное исследование посвящено актуальной медико-социальной проблеме, имеет значимый теоретический и практический интерес.

Степень обоснованности, новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность изложенных в диссертационной работе научных положений, выводов и рекомендацией не вызывает сомнений и подтверждена достаточным объемом изучаемого материала, четким представлением автора поставленных задач, последовательным и грамотным планированием этапов исследования, адекватных способах достижения поставленной цели и логичном решении сформулированных задач. Применяемые диссертантом морфологические методы исследования современны и полностью соответствуют поставленным задачам. Автор использовал адекватные методы статистического анализа. Основные положения научной работы, выводы и практические рекомендации веско аргументированы, обоснованы и достоверно отражают суть выполненного исследования.

Убедительно показано, что окисленный декстран, являясь лизосомотропным и медленно биodeградируемым веществом, уменьшает деструктивные изменения и стимулирует репаративные процессы в гепатоцитах при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени. Показана высокая противofибротическая эффективность окисленного декстрана при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени у крыс. Указано что применение окисленного декстрана препятствует синтезу и формированию коллагеновых, ретикулярных волокон в печени у крыс при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени. При этом установлено, что введение окисленного декстрана препятствует развитию осложнений (гидроторакс, асцит, геморрагический синдром) при токсическом остром и хроническом гепатозах и циррозе печени у крыс. Впервые автором показана слабая корреляционная связь процессов фиброзирования с процессами изменения количества, «фибробластической активности» и апоптоза фибробластов при токсическом остром и хроническом гепатозах и циррозе печени у крыс.

Таким образом, обнаружены новые закономерности, получены новые знания в понимании фундаментальных аспектов фиброза и цирроза печени и возможности его коррекции окисленным декстраном.

Достоверность полученных автором результатов, изложенных в диссертационной работе, несомненна и определяется чётким дизайном исследования, применением сертифицированного оборудования, комплексного методического подхода, включающего современные морфологические (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и статистические информативные методы исследования. Методические приемы, примененные автором, современны, а комплекс их вполне соответствует поставленным в работе задачам. Использование адекватных методов современного статистического анализа, выполненного с помощью лицензионных статистических методов и электронных таблиц в пакете программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 10, позволило обосновать и подтвердить выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации. Использование общепринятых методов исследования, достаточное количество доказательного иллюстративного материала, главным образом, хорошего качества, а также адекватный морфометрический и статистический анализ материала определяют достоверность полученных новых данных, позволяют положительно охарактеризовать выбранный автором методологический подход к исследованию.

Значимость результатов исследования, полученных автором для науки и практики

Проведенное исследование может способствовать дальнейшей разработке лекарственного средства, препятствующего развитию фиброза, цирроза печени и их осложнений. В дальнейшем результат исследования механизмов развития фиброза и цирроза печени может быть внедрен в учебный процесс в медицинских вузах в соответствующих темах.

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, проведении обзора литературы, инструментальном выполнении исследования, формировании базы данных исследования и выполнении её статистической обработки, интерпретации полученных результатов и их обсуждением, а также в написании всех глав диссертации, тезисов и научных статей.

Общая оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка литературы, приложения, списка сокращений. Список литературы включает 168 отечественных и 164 зарубежных источников. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 38 рисунков.

Во «Введении» автором убедительно обоснована актуальность избранной темы, её медико-социальная значимость и приоритетность, показана необходимость исследования структурного материала. В этом аспекте сформулированы цель и задачи работы. Цель работы объективно отражает основное выбранное направление проведенного исследования. Поставленные В.Д. Ключиным 4 задачи, являясь конкретными, последовательными и логичными, вытекают из определенной цели. «Положения, выносимые на защиту» полностью отражают выявленные автором факты и закономерности, определены содержанием работы, адекватны поставленной цели и определенным задачам. «Научная новизна» сформулирована чётко, практическая значимость и научные положения выполненной работы звучат убедительно.

Глава «Обзор литературы», основана на анализе современных отечественных и иностранных источников и включает все аспекты изучаемой проблемы. Грамотно проведенный автором анализ современного состояния изучаемого вопроса в свете поставленной цели и задач в диссертации создал благоприятные условия для собственного исследования. Методы для решения поставленных в диссертационном исследовании задач подобраны адекватно поставленным цели и задачам, соответствуют современному уровню исследований в области цитопатологии и патологической анатомии.

Глава «Материал и методы» (2 глава) исследования написана подробно, корректно, позволяет полностью реализовать задачи и достичь поставленной цели. Использованные диссертантом стандартизованные морфологические методы исследования современны и адекватны поставленной цели и задачам. В диссертационной работе проведен отбор парафиновых блоков операционного материала с последующей морфометрической оценкой микропрепаратов,

окрашенных гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование материала, где определялась экспрессия p53 в фибробластах в перипортальных и междольковых, внутридольковых пространствах печени, клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1. Использование для статистической обработки полученных результатов пакета современных сертифицированных прикладных компьютерных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» (3 глава) описаны данные, полученные в результате проведенного морфологического и иммуногистохимического исследования, в основу которых положены современные практические и теоретические представления о роли окисленного декстрана, как агента, имеющего превентивное действие в отношении формирования острых и хронических токсических гепатозов, фиброзов и цирроза печени в моделях с токсическими агентами, и стимулирующего репаративные процессы в паренхиме органа.

Результаты собственных исследований отличаются новизной и хорошо проиллюстрированы. Полученные данные были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами. В конце главы полученные результаты достаточно широко обсуждены автором с материалами известных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблематике. Здесь же В.Д. Клочин представил изложение ключевых моментов диссертации, включая наиболее важные обобщения и выявленные закономерности.

Сформулированные выводы в количестве 4 соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют о том, что автор полностью выполнил поставленные задачи.

Материалы диссертационной работы, основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на межрегиональных научно-практических конференциях и представлены в 9 опубликованных печатных работах, в том числе 3 из них - в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования

основных научных результатов диссертаций. Список литературы составлен согласно действующим правилам. Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полном объеме отражает материалы диссертационной работы.

В порядке пожеланий, не определяющих обязательные исправления в автореферате и тексте диссертационной работы, хочу указать на то, что теоретическая и практическая значимость исследования видятся шире отраженной в автореферате (например, полученные результаты могут быть представлены в качестве существенного фрагмента обосновательной базы для разработки нового лекарственного средства), не является необходимостью описание технических характеристик примененного в работе компьютера, возможно, в определении актуальности темы работы не стоит апеллировать к работам 20-тилетней давности, отражающим статистику потребления алкоголя населением.

Имеются некоторые вопросы к Виталию Дмитриевичу, на которые прошу ответить в порядке дискуссии:

1. За счет каких механизмов реализуется профилактическое влияние окисленного декстрана на развитие гидроторакса, асцита, геморрагического синдрома при токсических поражениях печени в эксперименте?
2. Возможно ли ожидать реализации этих механизмов и развитие положительного эффекта в отношении осложнений гепатозов и цирроза печени при использовании окисленного декстрана в клинической практике?
3. Как Вы определяете фундаментальную ценность проведенного Вами исследования?
4. Как Вы охарактеризуете особенности течения острого и хронического воспаления в условиях применения окисленного декстрана в Вашей работе?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационную работу Клочина Виталлия Дмитриевича на тему: «Структурная организация и процессы фиброзирования печени с токсическими

