

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Волкова Александра Михайловича на диссертацию Абышева Александра Андреевича на тему «Морфологические изменения в печени при гранулематозном воспалении и коррекции окисленным декстраном в возрастном аспекте в эксперименте», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - патологическая анатомия

Актуальность темы исследования. В настоящее время туберкулёз продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности. В 2020 г. наиболее высокая заболеваемость туберкулезом на территории Российской Федерации продолжает регистрироваться в Сибирском, Дальневосточном и Уральском федеральных округах: 57,58, 53,47 и 43,56 на 100 тыс. населения соответственно. В России заболеваемость туберкулезом детей 0 – 14 лет составило 9,7 на 100 тыс. детей (2021г.) и, хотя заболеваемость детей от 0 до 17 лет с впервые выявленным активным туберкулезом в период с 2009 по 2020 гг. имеет общую тенденцию к снижению в тоже время медленнее всего снижение наблюдается в возрастной категории детей от 0 до 1 года. Туберкулез у новорожденных и детей встречается значительно реже, чем у взрослых, и в особенности его висцеральные формы, в том числе поражение печени с развитием тяжёлых осложнений в виде фиброза и цирроза, а также летальных исходов.

Исследование посвящено актуальной проблеме современной медицины – так как практически отсутствуют данные касающиеся изучением морфологических особенностей, формирующихся при инфицировании микобактериями туберкулеза печени новорожденных, в частности это касается возрастного развития гранулематозного воспаления, регенераторных изменений и фиброза. Важным аспектом остается и решение таких задач как влияние противомикробных препаратов на данные патологические процессы. Без понимания этих процессов разработка новых эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов будет крайне затруднена. В настоящее время проблема

формирования, клеточный состав гранулём и фиброза печени в исходе гранулематоза в условиях инфицирования в неонатальном периоде недостаточно освещена. Необходимость разработки новых противотуберкулезных лекарственных препаратов обусловлена лекарственной устойчивостью к *M. Tuberculosis*. Одним из таких препаратов является окисленный декстран (ОД), который как ранее было показано обладает лизосомотропизмом и избирательно захватывается клетками Купфера, активирует их фагоцитарную активность путём формирования фаголизосом, пролонгированные формы изониазида (конъюгированный с ОД).

Научная новизна. Автором впервые проведено исследование развития гранулематозного воспаления в печени в условиях БЦЖ-гранулематоза в возрастном аспекте, от периода новорожденности до половозрелости мышей линии C57Bl/6, при естественном течении и под воздействием окисленного декстрана. Впервые установлено, что при введении вакцины БЦЖ новорожденным мышам линии C57Bl/6 гранулематозное воспаление в печени наблюдается с 10-х суток жизни, а при применении ОД гранулемы в печени появляются на 28-е сутки эксперимента. Так же показано, что при применении ОД наблюдаются менее выраженные дистрофические и некротические изменения и одновременно активируются репаративные процессы в перенхиме печени. Наблюдаются так же более длительное существование островков экстрамедуллярного кроветворения. Впервые показано меньшая выраженность фибропластических процессов в печени мышей линии C57Bl/6.

Значимость для науки и практики. Все выводы и положения, сформулированные в работе, полученные в результате проведенного комплексного исследования печени мышей при развитии гранулематозного воспаления, представляют собой новый вклад в понимание патогенетических механизмов повреждения гепатоцитов и развития гранулём при моделировании БЦЖ-гранулематоза и его коррекции ОД. Полученные в процессе выполнения работы результаты могут быть полезными в разработке и внедрении новых методов лечения туберкулеза.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения и выводы диссертационного исследования обосновываются на достаточном количестве материала, представленного тканью печени, полученной от 200 мышей линии C57Bl/6 на 3-и, 5-е, 10-е, 28-е сутки эксперимента после введения интраперитонеально вакцины БЦЖ на первые сутки после рождения и введения ОД на вторые сутки после рождения. В работе использовался комплексный методологический подход с использованием гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и морфометрических морфологических методов исследования. Ценность данной работы заключается в том, что результаты были получены как у новорожденных мышей, так и у половозрелых особей в динамике развития гранулематозного воспаления. Для данного исследования подобрана адекватная контрольная группа, которая представлена образцами печени мышей после введения раствора натрия хлорида. Вторая группа, которую по своей сущности также можно отнести к контрольной, была представлена мышами, которым вводили ОД на вторые сутки после рождения. Экспериментальные группы были представлены мышами, которым вводился раствор вакцины БЦЖ и мышами, которым вводили раствор БЦЖ в сочетании с ОД.

Полученные результаты исследования были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами, что позволило автору аргументировать достоверность положений и выводов, изложенных в диссертационном исследовании. Дизайн работы согласуется с принципами проведения современных научных исследований с полным соблюдением правил биоэтики. Результаты проведенного исследования представлены в сводных таблицах и иллюстрированы в рисунках и микрофотографиях, представленных в работе.

Цель диссертационного исследования автором поставлена конкретно – изучить морфологические изменения и особенности фиброза в печени мышей от периода новорожденности до взрослого возраста при введении вакцины БЦЖ и применении ОД. Но такая постановка цели несколько ограничивает представление

о дальнейшем исследовании и результатах, полученных в данной работе, так как указывает только на конечный этап развития гранулематозного воспаления в печени, игнорируя динамику процесса. Задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом. Выводы закономерно вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание.

Полученные результаты исследования апробированы и доложены на научных и научно-практических конференциях, опубликованы в 11 научных работах, в том числе 3 статьи 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.

Таким образом, научные положения и выводы диссертации А.А. Абышева аргументированы и достоверны.

Личный вклад соискателя состоит в анализе данных литературы по изучаемой теме, постановке экспериментов, сборе и систематизации материала, проведении морфометрического исследования и анализа статистических данных.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, раздела результаты и обсуждения собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 205 источниками, из которых 163 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 17 рисунков.

Оценка содержания работы. Структура работы соответствует ее содержанию. Построение глав соответствует поставленным в работе задачам. Все поставленные в работе задачи полностью выполнены.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, положения, выносимые на защиту, виды

апробации и публикации по теме диссертационного исследования и внедрения его результатов.

В первой главе, посвященной обзору литературы, показано хорошее знание теоретических основ, разрабатываемых в представленной работе морфологических аспектов гранулематозного воспаления в печени детей и новорожденных мышей при туберкулезной инфекции. В качестве замечания можно обозначить, что в подглаве 1.2.1- морфогенез гранулемы, в последнем абзаце упоминается гранулема при введении БЦЖ у мышей, хотя эта тема уже следующей подглавы 1.2.2.

Во второй главе достаточно полно изложены данные по материалу и методам исследования.

Третья глава собственных исследований построена по принципу полученный результат и его обсуждение. Данная компоновка позволила объединить конкретный практический результат с теоретическим обоснованием поставленных проблем развития патологических процессов в печени при туберкулезной инфекции и ее лечении. В качестве замечаний можно привести следующие примеры.

1. Отсутствие стрелок на ряде микрофотографий 2, 3, 4. На рисунке 2 отсутствуют стрелки, указывающие на фагосому с *M. tuberculosis*, на рисунке 3 не указаны некротически измененные гепатоциты, а на рисунке 4 мегакариоциты.

2. Отсутствует соответствие между текстом и таблицей 4. В тексте указано увеличение положительной экспрессии Ki67 в 10 раз, а по таблице по разным группам оно не превышает 2-х -4-х раз, а в динамике по суткам 1,4 раза.

3. Не совсем понятно появление в группе 3 рисунка 6, так как согласно подписи, к рисунку он относится к 4 группе - БЦЖ+ОД.

4. В 5-й и 14-й таблицах нет соответствия с текстом, где указана масса тела, а в таблице масса печени.

5. Несоответствие текста и подписей к рисункам 8, 14 и 15 по расположению гранулемы.

Диссертация написана литературным языком, ее материал изложен доходчиво и грамотно, опечатки единичны. Диссертационное исследование

соответствует заявленной специальности и автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Публикации автора достаточно полно отражают сущность диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и форме её изложения нет. При прочтении возникло несколько вопросов:

1. Фиброз печени как исход гранулематозного воспаления является положительным или отрицательным явлением?
2. Новорожденные чрезвычайно уязвимы к туберкулезу из-за незрелости иммунной системы и в тоже время данное заболевание у новорожденных и детей встречается значительно реже, чем у взрослых. Как объяснить данное противоречие?
3. В обзоре литературы приводятся данные, свидетельствующие о том, что 80% случаев туберкулеза приходится на 22 страны мира, к которым относятся Индия, Китай, Россия и некоторые другие страны. Каково соотношение населения, проживающего в этих странах к общей численности его на планете и к заболевшим туберкулезом.
4. Почему показатели по дистрофическим изменениям гепатоцитов к 56 суткам не отличаются по всем группам, хотя воспалительный процесс при этом продолжается как это указывается на странице 83.

Заключение. Диссертационная работа Абышева Александра Андреевича «Морфологические изменения в печени при гранулематозном воспалении и коррекции окисленным декстраном в возрастном аспекте в эксперименте», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Надеева Александра Петровича, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – комплексной оценке морфологических изменений в печени мышей в условиях БЦЖ-гранулематоза и коррекции ОД.

Диссертация Абышева А. А. по методическому уровню, актуальности, научной новизне, содержанию, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(специальность 14.00.15. –патологическая анатомия), Ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии Института экспериментальной биологии и медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Телефон: 8-913-914-09-98
e-mail: a_volkov@meshalkin.ru



Александр Михайлович Волков

«27» апреля 2023г.

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, Институт экспериментальной биологии и медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, тел.: +7(383)347-60-66, mail@meshalkin.ru

Подпись доктора медицинских наук Волкова Александра Михайловича заверяю:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «НМИЦ им.
академика Е.Н. Мешалкина»,
Минздрава России по научной работе,
доктор медицинских наук
«27» апреля 2023г.



Александр Борисович Романов