

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Лапий Галины Анатольевны на диссертацию Абышева Александра Андреевича на тему «Морфологические изменения в печени при гранулематозном воспалении и коррекции окисленным декстраном в возрастном аспекте в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность избранной темы. Туберкулез продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, затрагивающей все слои общества и все возрастные группы, но особенно опасен в детском возрасте. Туберкулез у детей грудного возраста протекает тяжелее, чем у детей старшего возраста, характеризуется склонностью к генерализации инфекции с формированием внелегочных очагов. Поздняя диагностика и несвоевременное проведение профилактических мероприятий обуславливают прогрессирующее течение заболевания и могут приводить к неблагоприятному исходу.

Абдоминальный туберкулез занимает особое положение среди других внелегочных форм туберкулеза, поскольку считается редкой патологией и представляет трудности в диагностике. Важная роль в диагностике туберкулезного гепатита принадлежит морфологическим методам, позволяющим выявить эпителиоидно-клеточные гранулемы. Вместе с тем, морфология внелегочного туберкулеза представляет сложный комплекс реакций повреждения в сочетании с репаративными, компенсаторно-приспособительными и фибропластическими реакциями, что определяет течение и исход заболевания.

Абдоминальные формы туберкулеза с поражением печени у детей раннего возраста до настоящего времени остаются мало изученными. Гранулематозный процесс в печени новорожденных детей имеет свои особенности вследствие структурно-функциональной незрелости органа и несформированного иммунитета. Однако специальные морфологические исследования гранулематозного воспаления печени и фибротических изменений в исходе гранулематоза при инфицировании в неонатальном периоде единичны.

В связи с распространением лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, разработка новых эффективных препаратов является приоритетной задачей современной медицины. Имеются доказательства, что окисленный декстран способен избирательно поглощаться клетками Купфера, активируя их фаго-

цитарную функцию. Конъюгированные с окисленным декстраном формы изониазида обладают пролонгированной противотуберкулезной активностью. Но влияние окисленного декстрана на структурную организацию печени при гранулематозном воспалении в возрастном аспекте во многом остается неясным. Все это позволяет считать, что тема диссертационного исследования Абышева А.А. является востребованной и высоко актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Изложенные в работе научные положения, выводы и рекомендации вполне правомерны и обоснованы, что обеспечено четкой постановкой цели и задач исследования, грамотно спланированным экспериментом, применением современных методов структурного анализа, сертифицированного оборудования, адекватной статистической обработкой полученных данных. Выводы отражают суть проведенного исследования, сформулированы корректно и полностью аргументированы.

Достоверность и новизна полученных автором результатов. Достоверность полученных результатов определяется методологией исследования, использованием комплексного подхода в изучении гранулематозного воспаления в эксперименте, что позволило автору получить новые факты и представить морфологическую характеристику печени при БЦЖ-гранулематозе и воздействии окисленного декстрана в возрастном аспекте. В исследовании использовано 200 новорожденных мышей линии C57Bl/6, разделенных на 4 группы в соответствии с условиями эксперимента. Образцы печени изучены в разные сроки, соответствующие раннему и половозрелому возрасту животных. Используемые методы морфологического анализа (световая, электронная микроскопия, иммуногистохимия, морфометрия) современные, высокоинформативны и адекватны поставленным задачам. Большой цифровой материал для каждого раздела работы обработан статистически и представлен в таблицах, что объективизирует полученные данные. Достоверность результатов диссертационного исследования высокая и сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования определяется тем, что автором проведено комплексное морфологическое исследование печени мышей линии C57Bl/6 при БЦЖ-гранулематозном воспалении и в условиях коррекции окисленным декстраном в различные возрастные периоды.

Установлены особенности развития гранулематозного процесса в печени мышей, инфицированных в неонатальном периоде. Показано, что первые гранулемы формируются на 10-е сут после введения вакцины БЦЖ, с последующим увеличением их численности и величины в печени взрослых животных. Применение окисленного декстрана приводит к более позднему появлению БЦЖ-гранулем, отличающихся меньшим количеством и размерами.

Новыми являются данные о динамике деструктивных изменений печени в условиях гранулематозного процесса. Установлено, что после инфицирования новорожденных мышей некрозы гепатоцитов выявляются преимущественно на 3 сут, тогда как дистрофические изменения регистрируются во все сроки эксперимента. При этом объемная плотность дистрофически измененной паренхимы наиболее значительна в раннем возрасте, у взрослых мышей выраженность этих изменений постепенно уменьшается.

Автором доказано, что применение окисленного декстрана для коррекции гранулематозного воспаления печени новорожденных мышей существенно модулирует дистрофические изменения гепатоцитов, выраженность которых во все возрастные периоды была статистически значимо меньше по сравнению с изолированным введением вакцины БЦЖ.

Установлено, что при развитии БЦЖ-гранулематоза происходит интенсификация процессов репаративной регенерации в печени. Независимо от введения окисленного декстрана во все сроки эксперимента увеличено количество гепатоцитов с положительной экспрессией маркера пролиферации Ki-67, но в наибольшей степени у взрослых особей. Также во взрослом периоде возрастает численность двухъядерных гепатоцитов и количество митозов.

Выявлено, что в условиях БЦЖ-гранулематоза, как с введением, так и без окисленного декстрана, в печени новорожденных мышей длительно сохраняются островки экстрамедуллярного кроветворения.

Несомненно, новыми являются данные, что при БЦЖ-гранулематозе у новорожденных мышей формирование соединительнотканых волокон в печени отсрочено и происходит преимущественно в зоне гранулем. Принципиально важным является установление факта, что применение окисленного декстрана в раннем возрасте приводит к статистически значимо менее выраженным фибропластическим изменениям печени взрослых мышей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы Абышева А.А. высокая. Получены новые знания о морфологических изменениях печени новорожденных мышей линии C57Bl/6 в динамике развития БЦЖ-гранулематоза, что важно для понимания морфогенеза гранулематозных поражений печени, возникших в раннем возрасте. Выявленные особенности деструктивных, репаративных и фибропластических реакций при экспериментальном гранулематозном воспалении печени и в условиях коррекции окисленным декстраном указывают на перспективность его применения и могут быть использованы при продолжении исследований по разработке новых эффективных методов лечения туберкулеза.

Общая оценка диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, а также список сокращений, условных обозначений и иллюстративного материала. Указатель литературы включает 205 источников, 42 отечественных и 163 зарубежных изданий. В работе имеется 17 таблиц и 17 рисунков.

Диссертация написана в научном стиле, характеризуется четким последовательным изложением материала. Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлена степень ее разработанности, сформулирована цель, для достижения которой поставлены четыре конкретные задачи.

В 1-й главе изложены современные сведения научной литературы по избранной тематике. Представлены данные по эпидемиологии детского туберкулеза в России и мире. Рассмотрены вопросы туберкулезного гранулематозного воспаления и морфогенеза гранулем. Приводятся данные о гистологическом строении печени новорожденных мышей. Представлены сведения о современных способах коррекции и лечения туберкулеза.

Во 2-й главе представлен тщательно разработанный дизайн исследования с описанием всех экспериментальных процедур. Приведены дозировки и способы введения вакцины БЦЖ и окисленного декстрана, сроки выведения животных из эксперимента. Подробно описаны методы оценки исследуемых

объектов и оборудования для проведения комплексного морфологического анализа, методы статистической обработки полученных данных.

В 3-й главе подробно изложены результаты выполненных исследований и их обсуждение. Морфологические изменения печени мышей линии C57Bl/6 при БЦЖ-гранулематозе и коррекции окисленным декстраном изучены в возрастной динамике. Проанализированы изменения массы животных, развитие гранулем, островки экстрамедуллярного кроветворения. Оценены деструктивные изменения паренхимы печени и регенеративные реакции гепатоцитов. Фибропластические процессы оценены по количеству ретикулярных и коллагеновых волокон. Выявленные морфологические изменения проиллюстрированы в таблицах и рисунках хорошего качества. Все полученные результаты и установленные факты автором детально проанализированы и обсуждены в контексте с современными данными научной литературы.

В заключении автор обобщает результаты проведенного исследования и формулирует основные научные положения работы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из существа представленных данных, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Результаты диссертационной работы широко апробированы на научных конференциях и конгрессах международного уровня. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи - в научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 2 - в базе данных Scopus.

Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования А.А.Абышева отсутствуют. Имеются лишь небольшие недочеты в виде единичных не вполне удачных выражений и опечаток.

Заключение. Диссертационная работа Абышева Александра Андреевича на тему «Морфологические изменения в печени при гранулематозном воспалении и коррекции окисленным декстраном в возрастном аспекте в эксперименте», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Александра Петровича Надеева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития медицины (патологиче-

ской анатомии, фтизиатрии) – дана комплексная оценка морфологических изменений печени в условиях БЦЖ-гранулематоза и коррекции окисленным декстраном в разные возрастные периоды.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов в рецензируемых научных изданиях диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 с изменениями от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору Александру Андреевичу Абышеву следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Лапий Галина Анатольевна, доктор медицинских наук (специальность 14.00.15 – патологическая анатомия), профессор, заведующий лабораторией общей патологии и патоморфологии Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Почтовый адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
тел.: 8(383) 784-94-78, e-mail: pathol@inbox.ru

«20» апреля 2023 г.

Л. Лапий

Лапий Галина Анатольевна



Лапий Г.А.
Подпись
Начальник отдела кадров
Михеева О.М.
20 04 23 г.