

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. проф. Ариэля Бориса Михайловича на диссертацию Тимофеева Сергея Евгеньевича «О морфогенезе ателектазов при радиоиндуцированном повреждении легких (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности– 3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования. Ателектазы представляют собой один из наиболее заметных даже простым глазом реквизитов патологии легких. Их анатомическая и гистологическая диагностика описана исчерпывающим образом А.И.Абрикосовым, А.И.Струковым, Н.К.Пермяковым, С.С.Вайлем и др. На основании клинико-рентгенологических и морфологических сопоставлений сложилось определенное представление об этиологии и патогенезе ателектазов, предложена их классификация с учетом этих данных. Тем самым затронуты важнейшие вопросы о причинах (*causae morbi*) и сущности (*ens morbi*) этой патологии легких, то есть те проблемы, которые со времен Р. Вирхова легли в основу теоретической патологии.

Вместе с тем до последнего времени остается без ответа вопрос, почему ателектазы, столь различные в этиологическом плане, имеют столь сходные морфологические проявления. Сложившиеся к настоящему времени представления о патогенезе ателектазов исходят главным образом из совершенно очевидных, казалось бы, механистических соображений о сужении просвета бронхов тем или иным образом. Это хорошо известные обтурационные и компрессионные ателектазы (*s.* коллапс лёгких по терминологии А.И. Струкова). Гораздо менее убедительны для патологоанатома такие механистические построения в том случае, когда речь идет о дистензионных ателектазах, возникающих в нижних сегментах легких у ослабленных больных, после наркоза, при отравлении барбитуратами, асците, метеоризме, плеврите, перитоните и т.п. Согласно традиционной точке зрения, механический фактор в таких случаях играет далеко не исчерпывающую роль в патогенезе ателектазов, а в роли этой выступает малая дыхательная подвижность диафрагмы и рефлекторный спазм бронхов, обусловленный кардиопульмональными и абдомино-пульмональными висцеральными рефлексам. Не имея необходимых и достаточных морфологических оснований, такие соображения выглядят в настоящее время в известной мере анахронизмом.

Это в полной мере относится и к патогенезу радиоиндуцированных ателектазов, возникающих при лучевой терапии рака молочной железы. По мнению автора рецензируемой работы, в настоящее время это своего рода *terra incognita*, не позволяющая связать воедино отдельные составляющие общего патологического процесса, характеризующего морфогенез ателектаза, начиная с ранних нарушений кровообращения

(в принципе вполне обратимых) и кончая необратимым фиброзированием. В такой ситуации исследование морфогенеза ателектазов, возникающих при действии ионизирующего излучения на грудную клетку в процессе комплексного лечения рака молочной железы и на экспериментальной модели, нельзя не считать актуальным, как это и утверждает соискатель.

Достоверность и новизна выводов диссертации. Итоги наблюдений подведены в шести выводах, в достоверности которых не приходится сомневаться. Они получены при изучении легких 28 больных раком молочной железы, получавших лучевую терапию, а также при исследовании легких 216 белых крыс, облученных рентгеновыми лучами локально в дозе 12 Гр. К исследованию морфогенеза ателектазов впервые привлечены как новейшие морфологические методы (иммуногистохимия, трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия), так и незнакомый пока морфологам физико-химический метод раман-спектроскопии.

Иллюстрации, приведённые в диссертации, неоспоримо свидетельствуют о достаточной информативности фактических данных, собранных диссертантом. Это относится в первую очередь к гистологическим препаратам, электронограммам и т.п. Впечатляют результаты морфометрического исследования с адекватной статистической обработкой и проведением регрессионного анализа. Речь идет не о каком-либо преднамеренном, лицеприятном подборе данных, а о непредвзятых выборках после разметки участков в препаратах при помощи вполне надежного программного обеспечения. Столь же высокой оценки заслуживают и результаты морфометрии, для проведения которой использовались специальные программы NIH ImageJ версия 1.52a (National Institutes of Health, США) с дополнительными плагинами.

Впервые установлено, что при лучевом воздействии формирование ателектазов есть многоэтапный процесс, начинающийся субплеврально и постепенно захватывающий лёгочную паренхиму по всей толщине. Иными словами, формированию ателектазов как таковых предшествуют явные морфологические изменения легких, что дает основание говорить о наличии латентного периода и развитии фоновых изменений. Установлена и продолжительность латентного периода, составляющая 10-30 суток при облучении больных раком молочной железы и 1-3 суток при облучении крыс, когда обнаруживается патогенное действие факторов двух порядков:

а) в виде гибели сурфактанта и повреждения эндотелиоцитов с явными микроциркуляторными расстройствами по типу *crescendo*, приводящими к нарастающей гипоксии, и

б) в виде дистрофии и некроза булавовидных клеток и альвеолоцитов II типа с сужением просвета бронхов разного калибра.

В связи с этим вполне аргументированным представляются и положения, выносимые на защиту, с подразделением ателектазов, возникающих при лучевом воздействии, на ранние субплевральные и поздние интрапальмональные.

Научно-практическое значение основных положений и выводов диссертации.

Вне всякого сомнения, автор сделал шаг вперед в теоретическом понимании патогенеза пострadiационных ателектазов, положив в основу основательный анализ их морфогенеза. Тут к месту вспомнить уроки Р. Вирхова, призывавшего изучать «возникновение состояния, а не только существующее состояние».

Толкование патогенеза заболеваний без точного знания их морфогенеза является, как писал в свое время Н.Н.Аничков, по меньшей мере беспредметным и может дать повод к очень грубым ошибкам. Подойдя к живому организму как к многокомпонентному целостному образованию, диссертант показал, каким образом возникают специфические особенности формирования ателектазов при облучении грудной клетки. Volens-nolens здесь как бы читаются старинные установки Демокрита, около 400 лет до н.э. указавшего, что важна не полнота знания, а полнота понимания, т.е. не просто описание фактических наблюдений, без которого, разумеется, никуда не денешься, а проникновение в существо дела.

При исследовании ателектазов принципиальное значение приобретает методологический подход и, прежде всего, осознание того, что речь идет не о примитивном каузальном анализе типа *causa æquat effecta*, напрямую связывающему следствие с причиной, а об анализе кондициональном, когда внимание сосредоточивается а priori на комплексе условий развития патологического процесса. Именно это, собственно говоря, и помогло диссертанту доказать роль нескольких факторов, с действием которых следует связывать появление и развитие пострadiационных ателектазов. Роль обструкции бронхов, на которой так настаивали прежние авторы, при этом не замалчивается, особенно если речь идет о поздних фазах морфогенеза, но обструктивный момент, ограниченный жесткими рамками, рассматривается наряду с иными факторами. Все это склоняет к единственно верному заключению, что патогенное действие облучения определяется совокупностью многих факторов и сводить его к какому-то одному было бы принципиально неоправданным.

Ведущая роль эксперимента в рецензируемой диссертации прослеживается на всех этапах. Ателектазы – это одна из тех патологических форм в нозологии человека, которую невозможно изучить на том секционном и биопсионном материале, каким обыкновенно

располагает патологоанатом, и без эксперимента тут не обойтись. Как говорил К.Е.Тимирязев, есть эксперименты и эксперименты. Это, с одной стороны, *experimenta fructifera*, когда человек в погоне за ближайшей, осязательной пользой нередко даже вовсе не достигает своей цели и во всяком случае осуществляет немного. С другой стороны, это *experimenta lucifera*, в которых, не руководствуясь узкой утилитарной целью, опыт стремится только к объяснению и в результате освещает целые обширные области фактов. Опыты на крысах, поставленные диссертантом, относятся именно к последним, и в этом их неоспоримое научно-практическое значение.

Именно верные методологические предпосылки обеспечили и выбор методов морфологического исследования, отличающийся богатством и изобретательностью. Сочетанное использование иммуногистохимических и электронномикроскопических методов в очередной раз полностью оправдалось в новой конкретной ситуации - при изучении ателектазов.

С теоретической и практической точек зрения стоит обратить внимание и на пионерское использование в патологоанатомических исследованиях малоизвестного нам метода рамановской спектроскопии. В свете фактических наблюдений, изложенных в данной диссертации и касающихся изучения нюансов патогенеза лучевых ателектазов, перспективы использования этого метода при исследовании аналогичных проблем патоморфологии выглядят поистине многообещающими.

Серьезный теоретический анализ, проведенный автором, определяет и практическое значение основных положений и выводов диссертации. Это сделано самим автором, и с ним нельзя не согласиться. Речь идет об эффективной профилактике ателектазов согласно старинному правилу «*Venienti occurrere morbo*» (предупреждайте болезнь, когда она только наступает), а именно о «необходимости использования для профилактики развития ателектазов и терапии в начальной стадии их формирования сурфактант-содержащих препаратов, обладающих не только антиателектатическими, но также антиоксидантными, радиопротекторными и эндотелиопротективными эффектами».

Оценка содержания диссертации и ее оформления. Весь объем диссертации составляет 162 страницы. Она состоит из введения, 4 глав (в том числе обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, описания результатов собственных наблюдений и их обсуждения), заключения, шести выводов и практических рекомендаций (без нумерации). Список литературы включает 213 источников, в том числе 43 отечественных и 170 иностранных. Иллюстративный материал диссертации представляет собой 17 таблиц (не считая 5 таблиц в «Приложении») и 59 рисунков. Как уже было

сказано выше, этот материал дает основание с полным доверием относиться к фактическим данным, их обсуждению и выводам диссертации.

Во «Введении» безукоризненно обоснована актуальность исследования ателектазов в настоящее время, глубина разработанности представлений о них в текущей литературе и новизна собственного подхода к трактовке проблемы, сформулированы цель и три задачи, решению которых посвящена диссертация. Специальное внимание уделено характеристике научной новизны собственных исследований, их теоретической и практической значимости для профилактики и лечения ателектазов в клинике, а также для использования в образовательных целях. Заметным разделом «Введения» является описание методов исследования, использованных при проведении данной работы, совокупность которых названа автором «мультиплексным анализом»; важнейшие составные элементы последнего – это количественные методы (морфометрические и биофизические) с привлечением программного обеспечения.

Во «Введении» сформулированы три положения, выносимые на защиту, и предлагается сравнительное обсуждение важнейших моментов патогенеза ателектазов, развивающихся в эксперименте у крыс после облучения грудной клетки и у больных раком молочной железы при завершении лучевой терапии. Этот раздел диссертации заканчивается оценкой личного вклада автора, степени достоверности и апробации результатов, их внедрения в учебный процесс и в практическую деятельность патологоанатомического отделения одной из городских больниц г. Москвы. Представлены сведения о публикационной активности диссертанта, объёме и структуре диссертации. Утверждается ее соответствие паспорту специальности 3.3.2 – патологическая анатомия. С учетом субъективного мнения автора эти моменты были уже предметом отдельного обсуждения выше в соответствующих разделах отзыва.

В главе 1, состоящей из 3 разделов, представлен обзор литературы. С уместной долей критики обсуждаются различные определения ателектазов, их классификации и морфологические особенности на разных этапах эволюции. Специальное внимание уделено морфологии ателектазов, индуцированных ионизирующей радиацией. Дано представление о том, что такое раман-спектроскопия и каковы возможности ее использования в патологии.

В главе II описаны материал и методы его исследования, использованные соискателем. Важно отметить, что содержание экспериментальных животных (крыс) и опыты на них были проведены в соответствии с «Правилами» и требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных по всему ходу

эксперимента вплоть до эвтаназии. Детально описано патологоанатомическое исследование секционного материала.

Раздел 2.2 посвящен описанию методов воспроизведения лучевых повреждений легких на крысах и при лучевой терапии больных раком молочной железы. В специальном разделе освещаются методы исследования сурфактанта.

В разделе 2.4 главы II рассматриваются методы гистологического и гистохимического исследования, в том числе иммуногистохимического, методы электронной микроскопии, морфометрия и статистическая обработка. Важно отметить, что, учитывая характер статистического распределения величин, автор отказался от подсчета средних арифметических, как это обычно делается, и представил результаты измерений в виде медианы, двух квартилей, межквартильного интервала, минимального и максимального значений в выборках. Все эти данные сведены в табличную форму и приводятся в «Приложениях».

В главе III исчерпывающим образом описаны результаты исследования экспериментального материала и легких больных, облучавшихся по поводу рака молочной железы. Динамика формирования ателектазов, индуцированных радиацией, прослежена начиная с предателектатической стадии и заканчивая формированием фиброателектазов. Убедительно описано последовательное распространение лучевых повреждений легких с субплевральных на интрапульмональные отделы. Обращается внимание на морфологические проявления компенсаторных реакций, в результате чего ателектазы у некоторых крыс расправляются, а воздушность легочной паренхимы частью восстанавливается.

В последней главе IV обсуждаются результаты исследования. Здесь, естественно, складываются предпосылки для формулировки выводов. Рассуждения автора убедительны с начала и до конца и не дают ни малейшего повода усомниться в справедливости всех умозаключений. На стр. 127-129 изложены сами выводы и практические рекомендации. Оценки выводов, их теоретического и практического значения, а также значения практических рекомендаций были сделаны выше.

Список литературы составлен в полном соответствии с современными библиографическими требованиями. Отечественные и зарубежные авторы занимают в нем место в алфавитной порядке, очень удобном для читателя.

Неплохо было бы пополнить список литературы тремя работами Н.Н.Аничкова, С.С.Вайля и В. К. Маврина:

Аничков Н.Н. О морфогенетическом направлении научных исследований в патологии. //Итоги и пути развития некоторых разделов экспериментальной. медицины. Л., 1958. С.13.

Вайль С.С. О происхождении и морфологии некоторых ранних изменений легких в послеоперационном периоде. Эксперим. хирургия. -1959.- №4. с.3.

Маврин В.К. Экспериментальный ателектаз по данным гистологического и гистохимического исследования. Арх. патологии. - 1963.- №9. - с.69.

Работа прошла успешную апробацию на местном, региональном, федеральном и зарубежном уровнях. Основные положения опубликованы в 9 статьях, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат полностью отражает содержание работы и соответствует ее выводам.

Таким образом, в моем представлении соискателем Тимофеевым Сергеем Евгеньевичем выполнено трудоёмкое, многоплановое сравнительное диссертационное исследование на высоком профессиональном уровне. Репрезентативность полученных данных, как экспериментальных, так и собственно патологоанатомических, не вызывает ни малейшего сомнения, как не вызывает сомнения и личный вклад соискателя в разработку научной проблемы на всех ее этапах. Диссертация полностью завершена, о ее научно-практическом значении дают представление публикации в авторитетных научных изданиях.

Диссертация и ее автореферат во всех отношениях соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней».

В итоге автор в праве сказать:

Mit einer Arbeit hab' ich geprahlt.

Und was ich gemalt hab', hab' ich gemalt.

(Я доволен своей работой, и что я сделал, то сделал).

Замечания и вопросы

Помимо ряда замечаний, сделанных выше при анализе обзора литературы и др. разделов диссертации, считаю необходимым предложить ряд вопросов, которые можно было бы поставить на обсуждение в дискуссии по ходу защиты. В старину кандидатскую диссертацию называли «рассуждением на степень доктора медицины», поэтому рассуждение автора по ряду ниже предложенных вопросов было бы небесполезным.

1. Как полагает лауреат Нобелевской премии Ф. М. Бернет, история биологии свидетельствует о постоянном опровержении теорий, согласно которым среда непосредственно вызывает изменения в организме. По мнению другого выдающегося биолога В. Я. Александрова, теоретически мыслимы по крайней мере две возможности

реализации действия патогенных факторов на клетку: либо избирательное повреждение отдельных органелл, либо одномоментное нарушение структуры разных органелл. В силу того, что структура и функция органелл взаимно связаны, первоначальные различия в действии разных патогенных факторов по мере развития деструкции цитоплазмы нивелируются появлением общих неспецифических признаков повреждения. Последние могут проявляться еще на обратимой стадии повреждения и исчезать после прекращения действия патогенного фактора. В какой мере соискатель согласен с мнением Ф.М.Бернета и В.Я.Александрова относительно механизма повреждающего действия радиации, учитывая свой опыт изучения патогенеза лучевых ателектазов?

2. Н.И.Пирогов писал в «Дневнике старого врача»: «Не мне, посвятившему всю жизнь, и именно всю лучшую часть жизни, рациональному эмпиризму, не мне, говорю, отвергать значение опыта, но и не мне сомневаться в значении слов первого Иппократова афоризма «*Experientia fallax, iudicium difficile*» (*Опыт обманчив, суждение затруднительно*). Что думает соискатель по поводу этих слов Н.И.Пирогова, подводя итоги своих собственных экспериментов по изучению патогенеза лучевых ателектазов?

3. Заключение о существовании 5 периодов морфогенеза ателектазов в эксперименте, сделанное соискателем, несомненно, верное. Не кажется ли ему, тем не менее, что векторы эволюции ателектазов формируются не в период персистенции и трансформации структурных изменений в легких (соотв. 4-й период морфогенеза), а несколько раньше? Не точнее ли было бы считать, что в этот 4-й период векторы эволюции приобретают устойчивое направление в сторону формирования фиброзной трансформации?

4. Для изучения осложнений лучевой терапии при лечении рака молочной железы соискатель рекомендует отбирать медицинские карты больных в соответствии с 5 критериями включения (стр. 39). В данной ситуации нет логической надобности в формулировке критерия исключения (стр. 40). Не потому ли, что отсутствие информации о прижизненной диагностике ателектазов после завершения лучевой терапии есть по сути дела невыполнение критерия включения №4?

Заключение

Диссертационная работа Тимофеева Сергея Евгеньевича «О морфогенезе ателектазов при радиоиндуцированном повреждении легких (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной и важной научной задачи по выявлению особенностей морфогенеза ателектазов, развивающихся в лёгких при действии ионизирующего

излучения на грудную клетку в комплексном лечении рака молочной железы и при экспериментальном радиоиндуцированном повреждении, что имеет существенное значение для общей патологической анатомии. Это позволило автору создать новое верное представление о патогенезе ателектазов в данной специфической ситуации и может быть использовано в клинической онкологии при профилактике и лечении лучевых повреждений легких.

Работа Тимофеева С.Е. по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне, профессионализму соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями №335 от 21.04.2016 г. и № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент
научный консультант федерального
государственного бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор

Борис Михайлович Ариэль

Почтовый адрес: 191036, г. Санкт-Петербург,
Лиговский проспект, 2-4
Телефон (+7) 911 700 8424
адрес электронной почты: arielboris@rambler.ru

17 января 2022 г.

Подпись Б.М. Ариэля заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России
кандидат медицинских наук



А.Н.Муравьев

17 января 2022 г