

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушкин

2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Тимофеева Сергея Евгеньевича на тему: «О морфогенезе ателектазов при радиоиндукционном повреждении легких (клинико-экспериментальное исследование)» представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Лучевое воздействие на органы грудной и внутригрудной локализаций нередко приводит к возникновению и развитию радиоиндукционных повреждений легких. Приоритетной в этом отношении может считаться работа Р. М. Рабинович и Б. М. Ариэля «Рентгеноморфологические параллели изменений легких и сердца при облучении грудной клетки у больных с опухолями молочной железы и средостения». //Клинические и экспериментальные исследования в лучевой терапии: докл. научн. сессии ЦНИИ рентгенорадиологии МЗ СССР. - Л., 1964). В основном, интерес исследователей сосредоточен на изучении радиационных пневмонитов и фиброзов, в то время как развитию ателектазов при этом уделяется недостаточно внимания. Вместе с тем, количество регистрируемых в последнее время ателектазов легких приобрело тенденцию к увеличению, и

это обстоятельство диктует необходимость более углубленного изучения их морфогенеза.

Формирование ателектазов и последующие трансформации легочной ткани относятся к разряду фундаментальных проблем пульмонологии, патологической анатомии, лучевой терапии и имеют важное значение для клинической практики. Кроме того, весьма насущной является проблема разработки и использования новых и усовершенствования существующих терапевтических технологий и лекарственных средств профилактики и лечения ателектазов легких. В этой связи предпринятое С. Е. Тимофеевым научное исследование, несомненно, является актуальным и своевременным.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором диссертации результатов

В проведенном исследовании С. Е. Тимофеев впервые установил, что в морфогенезе ателектазов имеется идентифицируемый с помощью прецизионных методов латентный период. В эксперименте этот период составляет от 1 до 3 суток, а в клинике его продолжительность может варьироваться. Автор убедительно показал, что в развитии ателектазов имеет значение наличие факторов двух типов, быстро и медленно реализующих повреждение. С одной стороны, это разрушение сурфактанта, повреждение эндотелиоцитов, нарастающая гипоксия; с другой - альтерация булавовидных клеток и альвеолоцитов II типа и лимитирование просвета воздухопроводящих путей. Эти данные подтверждены результатами обширного и тщательного морфометрического исследования и статистической обработки полученных результатов. Автор дает повод лишний раз убедиться как много приобретают клиницист и патологоанатом, использующие богатейший арсенал методов и технологий современной медицины. Исследовано большое количество образцов легочной ткани операционного и секционного материала (45 наблюдений), а также экспериментальный материал, полученный от 258 белых нелинейных крыс. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения,

поскольку они получены в результате использования оптимальной методологии с применением гистологических, иммуногистохимических, электронномикроскопических методов, а также современных морфометрических и биофизических (рамановская спектроскопия) технологий и компьютерных программ изучения легочной ткани. Автором грамотно сформулирован обоснованный дизайн как ретроспективного, так и проспективного исследования с чёткими критериями включения материала в исследование и его исключения, проведена адекватная и разносторонняя статистическая обработка.

Обоснованность научных положений и выводов

Объективность полученных результатов исследования обоснована обширной выборкой исследуемого материала. В исследование включено адекватное количество образцов легочной ткани, полученных во время секций (28 наблюдений). Облучение проводилось в составе комплексного лечения по поводу рака молочной железы, где ателектазы были диагностированы в различные сроки после облучения при помощи компьютерной томографии и изучены в динамике в разные сроки от 4 до 36 месяцев после начала лучевой терапии. Кроме этого, проведено экспериментальное исследование с моделированием радиоиндуцированного повреждения легких (258 белых нейтральных крыс) с анализом возникающих ателектазов и их роли в последующем ремоделировании легочной ткани. Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов выполнена при помощи специализированного программного обеспечения: R-4.0.4 (The R Foundation, Вена, Австрия), RStudio Desktop (Version 1.3.1093, RStudio Inc, США). Описательная статистика представлена в виде медианы, quartилей (Q1, Q3), межквартильного размаха, минимального и максимального значений. Графически результаты представлены диаграммами Тьюки («ящичная диаграмма»). Для оценки достоверности различий использовали тесты Вилкоксона, Краскела-Уоллеса. Различия между выборками считали статистическими достоверными при $p < 0,05$.

Влияние количественных переменных - толщины МАП, площади эпителиальной выстилки, процента сокращения гладких миоцитов в бронхиолах - на возникновение ателектазов в различные сроки эксперимента оценивали с использованием логистической регрессии.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования включает исследование морфогенеза ателектазов, возникающих при однократном экспериментальном радиоиндуцированном воздействии, а также ателектазов, возникающих при воздействии ионизирующего излучения в комплексном лечении пациентов, страдающих раком молочной железы. Указанная область исследования соответствует паспорту специальности 3.3.2 – патологическая анатомия (медицинские науки).

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение, поскольку вносят существенный вклад в современное представление о морфогенезе радиоиндуцированных ателектазов легких, что необходимо учитывать патологоанатомам, торакальным хирургам, пульмонологам, травматологам, реаниматологам и др. Подробное изучение ранних стадий возникновения ателектазов делает работу исключительно важной и в практическом отношении, так как полученные данные свидетельствуют о необходимости использования для профилактики развития ателектазов и терапии в начальной стадии их формирования сурфактантсодержащих препаратов, обладающих не только антиателектатическими, но также антиоксидантными, радиопротективными и эндотелиопротективными эффектами.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский

государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в практическую деятельность патологоанатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы». Полученные данные могут быть положены в основу разработки схемы профилактики и лечения ателектазов, использованы при пересмотре и усовершенствовании Стандартов оказания медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов грудной и внутригрудной локализаций, при которых применяется лучевое воздействие, использованы в учебном процессе не только на факультетах высших медицинских учебных заведений, но и в системе непрерывного медицинского образования.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 9 работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Перечнем ВАК Минобрнауки России.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

В порядке рецензирования выявлены некоторые неточности, дающие основание сделать несколько замечаний.

1. Автор называет проведенное им комплексное исследование «мультиплексным анализом». Это не совсем верное словоупотребление. Строго говоря, мультиплексный анализ (multiplex assay) — это совокупность медико-биологических методов, позволяющих одновременно измерять наличие многочисленных сложных молекул в одном биологическом образце.
2. Автор считает, что при лучевом воздействии на грудную клетку в процессе комплексного лечения рака молочной железы развиваются субплевральные и

интрапульмональные ателектазы; при этом изменения просвета дыхательных путей не играют существенной роли в их возникновении. Как это доказано?

3. «Ателектазы, расположенные интрапульмонально, относятся к многофакторным и развиваются на фоне сохраняющегося дефицита сурфактанта, имея в виду не только количественные, но и качественные его характеристики, расстройства кровообращения, прогрессирование бронхиальной и бронхиоллярной констрикции и обструкции». Эта сложная фраза нуждается в грамматической коррекции.

Вместе с тем, указанные замечания не носят принципиального характера и ни в коей мере не умаляют научно-практической значимости диссертационной работы С.Е. Тимофеева

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тимофеева Сергея Евгеньевича на тему: «О морфогенезе ателектазов при радиоиндукционном повреждении легких (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2.-патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для теоретической и практической медицины. На большом и разнообразном клиническом и экспериментальном материале с использованием прецизионных методов исследования решена важная проблема диагностики данного вида лучевых повреждений легких.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа С.Е. Тимофеева соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 26.05.2020 г., №

751) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Тимофеев Сергей Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России протокол № 10 от 12 января 2022 года.

Заведующий кафедрой патологической анатомии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

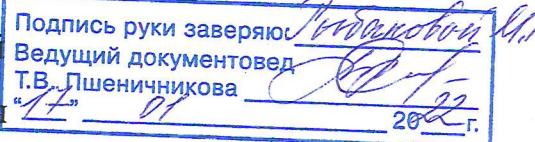
д.м.н., профессор



Рыбаков

М.Г. Рыбакова

Ведущий научный сотрудник отдела клинической
и экспериментальной патологии органов дыхания



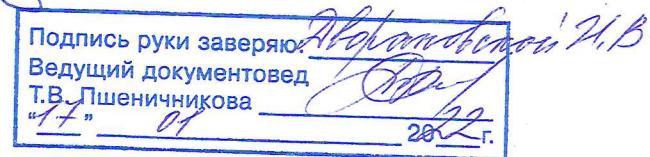
НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России

доктор медицинских наук



Двораковская

И.В. Двораковская



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgu.ru; <https://www.1spbgu.ru/ru/>