

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

24.1.177.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА ИМЕНИ АКАДЕМИКА

А.П.АВЦЫНА»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №\_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «24» февраля 2022 г. № 3

о присуждении Тимофееву Сергею Евгеньевичу, гражданину Российской

Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «О морфогенезе ателектазов при радиоиндуцированном повреждении легких (клинико-экспериментальное исследование)» по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия принята к защите 23 декабря 2021 года протокол № 19 диссертационным советом 24.1.177.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru) в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Тимофеев Сергей Евгеньевич, 21 июня 1979 года рождения, в 2010 году окончил ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации по специальности «лечебное дело». В 2017 году прошел программу профессиональной переподготовки по специальности: «патологическая анатомия» в ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». В 2018 году назначен на должность врача патологоанатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ г. Москвы», где продолжает трудиться по настоящее время. В период с 2019 по 2020 г был прикреплен в качестве

соискателя к кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, где выполнял часть диссертационного исследования. В августе 2020 года был прикреплен к ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына» для работы над кандидатской диссертацией. Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Кириллов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына».

**Официальные оппоненты:** 1. Ариэль Борис Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава Российской Федерации. 2. Астрелина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика

И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»), город Санкт-Петербург, в положительном отзыве, подписанном Рыбаковой Маргаритой Григорьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и Двораковской Иветтой Владиславовной, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, указано, что диссертация Тимофеева С.Е.. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 3, из них 3 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 6 публикаций – в материалах конференций. Все публикации написаны в соавторстве. Общий объем публикаций 39 страниц.

#### **Наиболее значимые работы:**

1. Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Жарков Н.В., Сейлиев А.А., Розенберг О.А. Морфологическая характеристика эндотелиальной дисфункции при радиоиндуцированной патологии легких в эксперименте и ее модификация препаратом легочного сурфактанта // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. -Том 20, №4 (100). – С.46-53.

2. Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Кукушкин В.И., Жарков Н.В., Розенберг О.А. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция в развитии экспериментального радиоиндуцированного повреждения легких и их коррекция препаратором легочного сурфактанта // Журнал анатомии и гистопатологии. –2020. – Т. 9 (1). – С. 35-42

3. Кириллов Ю.А., Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., Старцева Е.А., Розенберг О.А. Морфогенез ателектазов легких при экспериментальном радиоиндуцированном воздействии //Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. –Т. 9, № 1. -С. 30-39.

4. Тимофеев С.Е., Кириллов Ю.А. Розенберг О.А. Morphometry the lungs atelectatic areas in radiation-induced injury // Virchows Arch 479, 2021, 1–320.

Недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

**На автореферат поступили отзывы:** 1. от действительного члена РАН, доктора медицинских наук, профессора, руководителя научного направления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный государственный научный Центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и образования Российской Федерации (г. Новосибирск) **Шкурупия В.А.;** 2. от члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Архангельск) **Марьяндышева А.О.;** 3. от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург) **Гринберга Л.М.**

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны, соответствуют поставленным задачам и в полном объеме отражают результаты исследования.

**Выбор ведущей организации обоснован** тем, что ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ в течение многих лет является одним из ведущих учреждений по изучению заболеваний легких и воздухопроводящих путей, моделированию в эксперименте наиболее распространенной патологии органов дыхания. **Выбор официальных оппонентов обоснован** тем, что **Ариэль Борис Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» МЗ РФ является автором приоритетных работ по изучению повреждений легких, вызванных воздействием на них ионизирующего излучения, одним из ведущих специалистов морфологов в области пульмонологии, изучающих пато- и морфогенез диссеминированных заболеваний легких; **Астрелина Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России является одним из ведущих специалистов по изучению морфогенеза радиационноиндуцированных повреждений биологических объектов и использованию молекулярно-генетического анализа для идентификации альтеративных изменений и

процессов адаптации в тканях, возникающих при воздействии ионизирующего излучения.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем клинико-экспериментальных исследований решена актуальная научная задача – изучен морфогенез ателектазов легких при воздействии ионизирующего излучения и установлены ведущая роль и значение инициальных, фоновых, предателектатических изменений в легких, предшествующих их развитию.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем**, что были выявлены морфологические особенности и временные характеристики ателектазов, формирующихся в легком. Установлено, что первоначально ателектазы и дистелектазы развиваются преимущественно субплеврально и являются монофакторными, сурфактантзависимыми. Ателектазы, расположенные интрапульмонарно, относятся к многофакторным и развиваются на фоне сохраняющегося дефицита сурфактанта, расстройства кровообращения, прогрессировании бронхиальной и бронхиоллярной констрикции и обструкции. Интрапульмонарные ателектазы отличаются от субплевральных многочисленностью, меньшей площадью и мозаичностью расположения.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования:** патоморфологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические исследования; применен метод рамановской спектроскопии, проведены анализ, обобщение и адекватная статистическая обработка данных. **Изложены** доказательства того, что ведущую роль в возникновении и развитии ателектазов играет количественный и качественный дефицит сурфактанта, реализующийся как изолированно, так и в комбинации с расстройствами кровообращения, гипоксией и персистенцией оксидативного стресса.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обосновывается тем, что на основании проведенного исследования разработан и внедрен алгоритм диагностики ателектазов и практические рекомендации по их профилактике в клиническую практику ГБУЗ «Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения города Москвы» и учебный процесс на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.**

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: рентгеновский терапевтический аппарат РУТ-250-15-2 (РУМ-17), аппараты для гистологической проводки и заключения в гистомикс Pathos Delta (Milestone, Италия) и Leica HistoCore (Leica, Германия), микротом Thermo Fisher Scientific HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США), ультратом III LKB (Швеция); микроскоп Zeiss Axio Scope.A1 и камеры Axiocam 105; иммуностайнеры Bond-maX (Leica Microsystems, Германия), электронный микроскоп Zeiss EVO LS10 (Zeiss, Германия) с установленным детектором для просвечивающей микроскопии (STEM), морфометрического исследования, сканеры Pannoramic MIDI (3DHISTECH Ltd, Венгрия) и Aperio AT2 (LEICA MICROSYSTEMS, Германия), объективы:  $\times 20$  CarlZeiss и  $20\times/0.75$  PlanApo соответственно; программное обеспечение PannoramicViewer (3DHISTECH Ltd, Венгрия), QuPath v0.2.3 (University of Edinburgh, Великобритания) и NIH ImageJ версия 1.52a (National Institutes of Health, США) с дополнительными плагинами. Статистическая обработка результатов исследования выполнена при помощи специализированного программного обеспечения: R-4.0.4 (The R Foundation, Вена, Австрия), RStudio Desktop (Version 1.3.1093, RStudio Inc, США) с подключением дополнительных пакетов для описательной статистики, регрессионного анализа, а также визуализации полученных данных.

**Теория исследования построена на известных данных о том, что изменения в легких, возникающие в результате воздействия ионизирующего излучения, проявляются многообразием клинических и морфологических проявлений и завершаются либо радиационным пневмонитом, либо радиационным фиброзом; идея базируется на комплексном клинико-морфологическом анализе основных механизмов возникновения и развития ателектазов и отсутствии сведений об изменениях ткани легких, предшествующих появлению ателектазов при лучевом воздействии.** Использовано сравнение собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по проблеме пато- и морфогенеза ателектазов как в России, так и за рубежом, с использованием морфологического, морфометрического анализа и определения особенностей морфогенеза радиоиндуцированных ателектазов в эксперименте и у пациентов с опухолями грудной локализации на примере рака молочной железы. Установлено совпадение части полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о высокой частоте возникновения ателектазов после лучевой терапии. Использованы репрезентативные группы пациентов и лабораторных животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении эксперимента, обработке и анализе полученных результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.**

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Тимофеев С.Е. ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 24 февраля 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – на основе клинико-экспериментального исследования изучен морфогенез ателектазов легких при воздействии

ионизирующего излучения и установлены ведущая роль и значение инициальных, фоновых, предателектатических изменений в легких, предшествующих их развитию, присудить Тимофееву С.Е. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 11, против – 5, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.177-01  
д.м.н., профессор Людмила Михайловна Михалёва

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.177-01  
д.б.н. \* Анна Михайловна Косырева

«25» февраля 2022 г.

