

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Орлинской Натальи Юрьевны на диссертационную работу
Зарубина Егора Алексеевича на тему «Межклеточные взаимодействия в
развитии поражения легких при COVID-19», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. –
«Патологическая анатомия»

Актуальность избранной темы

Новая коронавирусная инфекция представляет собой быстро распространяющееся инфекционное заболевание, которое, несмотря на официальное завершение пандемии, продолжает встречаться в популяции.

Вирус SARS-CoV-2 распространяется преимущественно воздушно-капельным путем, а основным органом-мишенью являются легкие. В ткани легких развиваются различные патологические процессы, а наиболее опасным с точки зрения прогноза является диффузное альвеолярное повреждение. Подробное изучение вариантов поражения легочной паренхимы при COVID-19 позволит с большей эффективностью осуществлять лечение пациентов.

Ключевым фактором, определяющим тяжелое течение COVID-19, является развитие цитокинового шторма — состояния, вызванного чрезмерной активацией клеток иммунной системы. В результате такого неконтролируемого межклеточного взаимодействия макрофаги и нейтрофилы продуцируют цитокины, что приводит к гиперактивации врожденного иммунитета. Вопросы патогенеза и лечения цитокинового шторма до сих пор остаются актуальными. Детальное изучение механизмов данных межклеточных взаимодействий может способствовать разработке эффективных методов терапии как COVID-19, так и других заболеваний с аналогичными осложнениями.

Особую роль в повреждении легочной паренхимы при COVID-19 играют внеклеточные везикулы (ВКВ) — маленькие пузырьки, окруженные фосфолипидной мембраной и содержащие различные биологически активные молекулы. Несмотря на то, что роль ВКВ в развитии COVID-19 изучена недостаточно, исследования в этой области могут дать ценные сведения о молекулярных механизмах заболевания. Полученные данные способны не только улучшить понимание патогенеза COVID-19, но и пролить свет на процессы, лежащие в основе других патологий.

Таким образом, в диссертационном исследовании решаются сразу несколько актуальных задач, касающихся межклеточных взаимодействий при COVID-19, а полученные результаты могут быть экстраполированы и на другие заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Значительный объем морфологического материала, детальный анализ микропрепаратов с использованием световой микроскопии, морфометрии, а также проведенное иммуногистохимическое исследование адекватны для решения поставленных задач. Использование современных статистических методов для анализа полученных обширных данных подтверждает достоверность полученных результатов.

Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью отражают основные результаты. Предложенные практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством материала, использованием современных морфологических методов исследования, включая морфометрию и иммуногистохимический метод, а также объективный анализ полученных экспериментальных данных с помощью современных методов статистики.

Автором впервые подробно описана клеточная локализация белков вируса SARS-CoV-2 с использованием иммуногистохимического метода исследования, проведенного на парафинированном аутопсийном материале. Впервые проведен анализ клеток, содержащих внеклеточные везикулы, в ткани легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Особенно важно отметить проведенный корреляционный анализ клеточной локализации вирусных белков и внеклеточных везикул с использованием современных статистических методов, что позволяет предполагать важную роль везикул в межклеточных взаимодействиях в развитии поражения легких при COVID-19.

В диссертационном исследовании показана возможность визуализации белков вируса SARS-CoV-2, а также маркера внеклеточных везикул в рутинной патологоанатомической практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное исследование имеет значительное теоретическое и практическое значение. Полученные данные расширяют представления о патологической анатомии ткани легких при COVID-19 и механизмах межклеточных взаимодействий, осуществляемых с участием внеклеточных везикул. Установлено, что персистенция вирусных белков в эндотелиоцитах может способствовать распространению вируса в организме, а их обнаружение в макрофагах указывает на возможное развитие иммунопатологических реакций. Показано, что вирусные частицы потенциально могут распространяться в организме через внеклеточные везикулы.

Исследование также подтвердило наличие внеклеточных везикул в макрофагах, пневмоцитах II типа, эндотелиоцитах и лимфоцитах при всех вариантах поражения легких, что подчеркивает их значимость в патогенезе COVID-19. Подробное изучение внеклеточных везикул открывает новые возможности для понимания как физиологических, так и патологических

процессов, а также перспективы применения их в качестве лечения различных заболеваний.

В рамках исследования продемонстрировано, что вирусные белки и внеклеточных везикул могут быть эффективно выявлены в рамках рутинной патологоанатомической практики. Это открывает возможности для определения риска развития постковидного синдрома, точного прогнозирования течения заболевания и персонализированного подхода к лечению пациентов с COVID-19.

Понимание механизмов межклеточных взаимодействий при различных формах поражения легких является важным звеном в разработке эффективных терапевтических и профилактических стратегий.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, областям исследований по п. 1. «Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных патологоанатомических исследований клеток, тканей, органов и организма при использовании современных методических и технологических возможностей морфологии в сочетании с молекулярной биологией, молекулярной генетикой и эпигенетикой», п. 2 «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов», п. 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики», п. 4 «Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, роли различных органных, тканевых систем в становлении основного заболевания (полиорганность патологии) и его исходах».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Все полученные в результате исследования результаты опубликованы в отечественных высоко рецензируемых журналах. Опубликованные данные полностью отражают результаты научно-квалификационной работы Зарубина Е.А.

По теме диссертации Зарубина Е.А. опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Содержание диссертации, ее оформление соответствуют государственным нормативам. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 рисунками, 15 таблицами, 1 таблицей в приложении. Список литературы содержит 109 источников, включающих как иностранные, так и отечественные источники.

Во «Введении» автор приводит подробную информацию о новой коронавирусной инфекции, а также обозначает степень разработанности темы. Актуальность работы и ее научная новизна четко обозначены, задачи сформулированы адекватно поставленной цели.

Обзор литературы хорошо структурирован, разделен на несколько подпунктов, в которых последовательно изложена информация.

Использованные источники представлены преимущественно зарубежными научными работами, опубликованными за последние 5 лет.

В главе «Материалы и методы» иллюстративно показан план диссертационного исследования, подробно расписаны этапы научной работы, детально описаны сбор и использование материалов.

Глава «Результаты собственных исследований» разделена на несколько подглав, которые соответствуют поставленным задачам. В каждой главе подробно описаны полученные результаты, приведено большое количество иллюстративного материала, представленного наглядными макрофотографиями и информативными микропрепаратами. Результаты иммуногистохимического исследования с использованием различных маркеров приведены в едином блоке для наглядного сравнения. Статистический анализ осуществлен с использованием современных методов, включает в себя как текстовый формат в виде таблиц, так и приведение иллюстративных тепловых карт.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор демонстрирует анализ результатов диссертационного исследования с описанием возможных причин полученных данных, сравнивает их с данными мировой и отечественной литературы, а также формулирует возможные точки их применения.

В заключении автором подводятся итоги выполненного исследования, полученные результаты кратко подкрепляются данными из обсуждения и подводят к выводам.

Достоинством диссертационной работы являются выводы по каждому разделу, живое обсуждение полученных результатов, достаточное количество публикаций по материалам исследований, полностью отражающих основные результаты работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует рукописи диссертации. В автореферате отражены результаты исследования, доказывающие выносимые на защиту положения. Приведены иллюстративные материалы по результатам всех использованных автором методов исследования, а также предоставлены ключевые результаты статистического анализа.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

При высокой в целом оценке диссертации имеются следующие замечания:

1. Самое большое количество летальных случаев, рассмотренных в исследовании, приходится на возрастной период от 55 до 95 лет. В этом случае с большой вероятностью можно говорить о преморбидном фоне у исследуемых пациентов. В диссертации не учтен этот фактор, а также не описана причина, по которой выбрана именно эта возрастная группа.

2. В диссертации не обсуждается несоответствие морфологических фаз диффузного альвеолярного повреждения и длительности заболевания, а также не описаны потенциальные причины обнаружения признаков экссудативной фазы при затяжном течении и выявление на ранних сроках миофибробластических изменений.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Зарубина Егора Алексеевича на тему: «Межклеточные взаимодействия в развитии поражения легких при COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по изучению межклеточных взаимодействий в развитии поражения легких при COVID-19 и определению роли внеклеточных везикул, а полученные результаты имеют существенное значение для патологической анатомии, что соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых

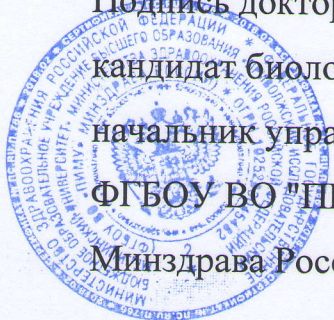
степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Зарубин Егор Алексеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(3.3.2. – Патологическая анатомия),
доцент, заведующий кафедрой
патологической анатомии
ФГБОУ ВО "ПИМУ"
Минздрава России

Орлинская Н.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Орлинской Н.Ю. удостоверяю
кандидат биологических наук
начальник управления научной деятельности
ФГБОУ ВО "ПИМУ"
Минздрава России



Московцева О.М.

Дата 09.01.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес организации: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, телефон организации +7-831-4-222-000; сайт организации: <https://pimunn.ru> ; e-mail организации: rector@pimunn.net ; e-mail оппонента: norlinskaya@mail.ru; телефон оппонента: +7-920-071-2107



09.01.2025 г.