

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Гребнева Дмитрия Юрьевича на диссертацию Зимы Дмитрия Владимировича по теме: «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Д.В. Зимы «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)» выполнена в Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования России. Работа посвящена изучению роли стресса и нарушений сигнального пути регуляции апоптоза в развитии хирургической патологии щитовидной железы, поиску молекул-маркеров выявленных нарушений и разработке подходов к молекулярной диагностике патологии щитовидной железы на предоперационном этапе ведения пациентов.

В последние годы отмечается значительное увеличение количества пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы. Этот рост связан с загрязнением внешней среды, действием стресса как фактора развития аутоиммунных и неопластических заболеваний щитовидной железы. Представляется перспективным изучение молекул-регуляторов клеточного цикла тироцитов фолликулярного и интерфолликулярного пулов щитовидной железы: маркера пролиферации и апоптоза, маркера повреждения генома клетки и антиапоптотического фактора. Данные маркеры отражают патогенетические изменения в щитовидной железе при развитии стресс реакции.

Последние годы связаны с ростом стресса и напряжения, возникающих вследствие пандемии COVID-19, социально-экономических и мировых геополитических причин. Эти факторы усугубляют прогнозы роста

заболеваемости щитовидной железы, вызывают патоморфоз узловых образований и требуют новых современных подходов к диагностике сложных случаев.

Исходя из выше изложенного, считаю диссертационное исследование Зимы Д.В. востребованным и актуальным.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Впервые, основываясь на данных в клинико-экспериментальной работе, проанализированы изменения в щитовидной железе в условиях стресса разной продолжительности. В эксперименте выявлены и оценены закономерные изменения формирования адаптационных реакций и участия в них щитовидной железы с учетом динамики выработки ключевых гормонов, структуры фолликулярного эпителия и морфологических данных клеточного обновления тироцитов. Впервые установлена патогенетическая роль стресса и нарушения сигнального пути регуляции апоптоза в механизмах развития заболеваний щитовидной железы на основании общности молекулярных изменений в эксперименте и клинике.

Впервые установлено, что под действием комбинированного стресса возникают изменения в экспрессии *FAS-R* на мембране тироцита. Это позволило разработать индекс расчета риска злокачественности ткани в молекулярной диагностике узловых образований щитовидной железы.

Разработаны рекомендации по дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы на основании малоинвазивной методики тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), с проведением молекулярно-генетических исследований аспирата, полученного во время пункции узла.

Выявленные закономерности действия стресса на организм лабораторных животных и клинические разработки представлены в публикациях в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, отражающих основные результаты диссертации, научные положения и выводы. Из них 2 статьи в журналах, индексируемых в

участии специалистов, имеющих квалификацию и опыт для таких исследований биоматериала пациентов.

Полученные автором результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и полностью обосновывают положения, выносимых на защиту. Выводы логически связаны с полученными результатами и соответствуют им. Практические рекомендации и внедрение результатов в практику открывают перспективы их применения.

Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная работа сформирована классически, содержание ее включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных результатов исследований, анализ и обобщение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 174 наименования работ. Работа изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 9 диаграммами, 68 рисунками.

Во введении обоснована актуальность работы автора.

В первой главе автор описывает роль стресса в развитии болезней щитовидной железы. Диссертант проводит анализ источников мировой и отечественной литературы, рассмотрел молекулярные методы исследования клеток щитовидной железы. Автор описывает базовый диагностический алгоритм и выделяет объективные сложности в работе на предоперационном этапе из-за неоднозначности цитопатологических изменений клеток и указывает направления для решений данной проблемы в мировой литературе. Зима Д.В. проанализировал большой спектр патентов и практических диагностических предложений в направлении темы работы.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, где логично обосновано применение методик и подчеркнута связь-преемственность между клинической и экспериментальной частями. Указаны основные этапы экспериментального раздела работы с подробным описанием методик, оборудования, протоколов высокотехнологичной диагностики в части

международных наукометрических базах Web of Science, Scopus; 2 статьи в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ (соответствуют научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология), 6 публикаций в сборниках материалов тематических конференций, 1 патент на изобретение РФ.

**Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Зимы Д.В., основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований с использованием классической модели стресса и в комбинации с алиментарным фактором ограничения йода и однообразия пищевого рациона. Исследование базируется на достаточном количестве методов исследования. В работе проведена оценка структурных и функциональных изменений щитовидной железы у лабораторных крыс. Количественные данные проанализированы с применением методов биостатистической обработки. Достоверность полученных в работе данных обеспечена анализом представленных в работе материалов, публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме в области патологической физиологии и морфологии человека и животных, а также хирургии и цитологической диагностике щитовидной железы. Диссертанту удалось выявить и продемонстрировать структурные и молекулярные перестройки в щитовидной железе у крыс, что в свою очередь подтвердило рабочую гипотезу автора. Считаю проведенные патофизиологические исследования весьма ценными для практической медицины и не менее важными для фундаментальной науки. Полагаю, что такой подход автора работы заслуживает положительной оценки.

Морфологические исследования выполнены в Гистологической лаборатории и Лаборатории молекулярной биологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», имеющих разрешение для данного вида медицинских исследований и при

морфологических и генетических исследований. Описан комплекс методов математической обработки полученных результатов.

В третьей и четвертой главах автор анализирует системы органов крыс, подвергнутых стрессу, подтверждая свою рабочую гипотезу, обосновывает адекватность применения модели эксперимента, демонстрирует интересные данные начавшегося зобообразования у самок крыс под действием комбинированного стресса. Показано динамическое изменение маркеров апоптоза (FAS-R) в тироцитах подопытных животных.

В пятой главе, уже на биологическом материале пациентов с патологией щитовидной железы, автором проведено исследование по определению экспрессии маркеров клеточного цикла. При помощи кластерного анализа выделена группа пациентов с наибольшим и наименьшим риском злокачественности, что подтверждено патоморфологическими исследованиями поджелудочной железы на этапе послеоперационной классической гистологии.

В шестой главе диссертант предложил оптимизацию диагностического алгоритма заболеваний щитовидной железы и ретроспективный анализ его эффективности на достаточной выборке больных.

В заключении автор сопоставляет полученные результаты с данными литературы, анализирует исследования, обосновывает выводы.

Диссертация заканчивается пятью выводами, основанными на фактических данных, полученных автором. Выводы показывают достижение цели работы и решение ее задач.

Работа написана логично и последовательно. Данные представлены преимущественно в виде таблиц. Разделы диссертации хорошо иллюстрированы, рисунки облегчают восприятие материала, микрофотографии поясняются описанием и указателями выявленных изменений, представлены в сравнении между группами и сроками эксперимента.

Результаты исследования изложены в автореферате в традиционном стиле, он достаточно полно отражает содержание, основные положения и выводы работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Определена ведущая роль стресса, как основного пускового фактора в развитии патологии щитовидной железы. Данные представлены в сравнении в зависимости от пола, что обуславливает различия заболеваемости у мужчин и женщин. На основании патофизиологического исследования установлена роль стресса в развитии тиреоидной патологии. Разработан алгоритм диагностики, где ключевой точкой является всесторонняя оценка материала пункционной биопсии узлов щитовидной железы, на основании которой оптимизирован выбор хирургической тактики ведения пациентов. Полученные результаты внедрены в клиническую хирургическую диагностическую практику и могут служить основой для дальнейшего изучения, разработки методов профилактики и лечения патологии щитовидной железы.

Отдельные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в образовательные программы и используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов кафедры общей и клинической патофизиологии, патологической анатомии, хирургии № 2 Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Результаты клинической части исследования используются в работе Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», ООО «Клиника Генезис» и Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

При общей положительной оценке диссертационной работы следует указать, что в процессе изучения диссертационного исследования, к автору появился ряд вопросов и замечаний.

Замечания:

1. Кортизол у крыс вырабатывается в минимальных количествах, его содержание в сыворотке крови и его регуляторное значение у крыс – минимальны, соответственно данные о его динамике не имеют такого смыслового значения, как данные о содержании кортикостерона.
2. Считаю, что нецелесообразно использование процентов в выводах.

3. В работе встречаются стилистические и пунктуационные погрешности. Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

При прочтении работы возникло несколько вопросов:

1. Чем Вы можете объяснить увеличение частоты сердечных сокращений и при этом снижение частоты дыхательных движений у животных, которые находились в условиях гипокинезии?
2. Почему именно самки, подвергавшиеся иммобилизационному стрессу в течение 7 суток, имеют значительный рост экспрессии Ki-67 (в 5 раз выше контроля), а в дальнейшем эта разница нивелируется? С чем связан такой выраженный половой диморфизм?
3. Нет ли ограничений методики исследования одними и теми же антителами к FAS-R и Ki-67 у крыс в эксперименте и у человека?

**Заключение о соответствии диссертации требованиям,
установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Зимы Дмитрия Владимировича на тему: «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная для патофизиологии и хирургии задача изучения роли стресса и сигнального пути апоптоза в механизмах развития хирургической патологии щитовидной железы.

Заключение

Диссертация Зимы Дмитрия Владимировича «Стресс и нарушение сигнального пути регуляции апоптоза в развитии патологии щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия, является законченной

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи изучения роли стресса и нарушений сигнального пути апоптоза в развитии хирургической патологии щитовидной железы для выбора хирургической тактики.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Зимы Дмитрия Владимировича соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842 (с изменениями от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Зима Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
3.3.3. Патологическая физиология

Д.Ю. Гребнев

Подпись д.м.н. Гребнева Дмитрия Юрьевича
ЗАВЕРЯЮ:

Начальник управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Н.А. Поляк

25 января 2023 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

Тел.: +7(343)2148509 E-mail: usma@usma.ru Сайт <https://www.usma.ru>