

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Черникова Романа Анатольевича  
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 Зимы Д.В. «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 Российской Федерации. Работа посвящена актуальной проблеме изучения роли стресса и нарушений сигнального пути апоптоза в развитии патологии щитовидной железы и разработке подходов к совершенствованию предоперационной диагностики для выбора хирургической тактики.

Одной из важных проблем современной хирургии является рост заболеваемости раком щитовидной железы. Темп прироста заболеваемости раком щитовидной железы превосходит все другие локализации в России и в мире. За последние 10 лет среди россиян заболеваемость выросла от 6,26 до 9,80 со среднегодовым темпом прироста 3,54% и с приростом за 10 лет на 43,97%. За 2010-2020 гг. наблюдается значимый прирост показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы и среди детей до 15 лет (на 49,6%). Среди злокачественных новообразований эндокринной системы рак щитовидной железы занимает первое место, а среди опухолей всех локализаций у лиц моложе 30 лет – 8-12%. Нельзя не

согласиться с существенной ролью стресса как пускового фактора развития аутоиммунных и неопластических заболеваний щитовидной железы. Представляет большой научный теоретический и практический интерес и изучение молекул-регуляторов клеточного цикла: как маркеров патогенетических изменений при стрессе и диагностических показателей при иммуноморфологических исследованиях, демонстрирующих злокачественные перестройки вектора клеточного обновления. Важность такого рода работ обусловлена наличием достаточно большого процента неясных диагностических случаев на предоперационном этапе, опирающимся преимущественно на данные цитологического исследования материала пункционной биопсии узла.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Зимы Д.В. может быть квалифицировано как актуальное.

**Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.**

Впервые на основании комплексной оценки патофизиологических, гистологических и клинических параметров проанализированы изменения в ткани щитовидной железы в условиях изолированного и комбинированного стресса разной продолжительности – от острого стресса до хронического воздействия. В эксперименте выявлены и оценены закономерные изменения клеточного и гормонального гомеостаза, а также структуры фолликулярного эпителия и особенности динамики факторов, определяющих клеточный цикл или готовность тироцита к апоптозу. 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 при действии на организм комбинированного стресса возникают закономерные изменения в экспрессии

*FAS-R* на мембране тироцита. Разработан иммуноцитохимический индекс расчета изменения кинетики клетки.

Разработаны рекомендации по диагностике рака щитовидной железы на основании малоинвазивной методики тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), с проведением комплекса молекулярно-генетических методов исследований полученного аспирата и на клеточном блоке. Предложен алгоритм динамического наблюдения больных с новообразованиями щитовидной железы неопределенного или неизвестного характера.

Выявленные закономерности отличаются существенной новизной, что подтверждено публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, отражающих основные результаты, научные положения и выводы. Из них: 2 статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Web of Science, Scopus; 6 статей в специализированных рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации, 9 публикаций в сборниках материалов тематических научных конференций, 1 патент на изобретение РФ.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Зимы Д.В., основаны на достаточном количестве поэтапных экспериментальных исследований с тремя моделями стресса; достаточном количестве оптимально выбранных методик исследования структуры и функции щитовидной железы у животных, использованием адекватных методов статистической обработки результатов. Достоверность полученных данных обеспечивается глубоким анализом представленных в работе материалов, анализом научных публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме, исследованием

материалов, отражающих практические результаты в области патологической физиологии и морфологии человека и животных, а также хирургии и цитологической диагностике щитовидной железы. Наиболее ценно в методологии работы применение клинико-экспериментального дизайна исследования. Это позволило на достоверной модели стресса установить структурные и молекулярные перестройки ткани щитовидной железы грызунов, давшие возможность на основании общности молекулярных изменений в ткани щитовидной железы человека перейти к экстраполяции данных, которые позже были подтверждены ретроспективным исследованием.

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария и Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология» Института «Таврическая академия» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», оснащенного современным оборудованием и при методическом участии специалистов по работе с лабораторными грызунами на достаточной выборке животных с использованием комплекса валидированных методик.

Морфологические исследования выполнены в Гистологической лаборатории с ИГХ и Лаборатории молекулярной биологии ЦНИЛ Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», имеющих разрешение для данного вида медицинских исследований и при методическом участии специалистов, имеющих большой клинический опыт. Работа с пациентами является профессиональной деятельностью диссертанта по хирургическому лечению эндокринной патологии в Клиническом медицинском многопрофильном центре Святителя Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополя.

Полученные автором результаты исследований свидетельствуют о полном решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных

результатов и соответствуют им. Практические рекомендации и внедрение результатов в практику открывает перспективы ряда дальнейших исследований.

### **Структура диссертации и ее содержание**

Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, главу анализа и обобщения результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 174 наименования работ. Работа изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 9 диаграммами, 3 блок-схемами, 68 рисунками (из них 2 иллюстрации-схемы и 66 микрофотографий).

Во введении актуализирована тема работы, описаны все необходимые данные об исследовании, его ключевых результатах, их апробации, публикации в профильных изданиях и вкладе автора в работу.

В первой главе автор актуализирует важность роли стресса в механизмах развития заболеваний щитовидной железы. На достаточном количестве источников мировой и отечественной литературы, рассматриваются многофакторные влияния стрессоров на фолликулярный эпителий как структурно функциональную единицу щитовидной железы. Акцентируются известные описанные изменения в физиологии, цитологии, цитохимии и функциональном состоянии тироцита, под воздействием стресса.

Вторая глава посвящена тщательно разработанному и прописанному поэтапно дизайну исследования. Указаны основные части экспериментального раздела работы с подробным описанием морфологических и физиологических методик. Обоснованы методики клинических диагностических исследований пациентов. Определены методы математической обработки полученных результатов.

В третьей главе автор наглядно демонстрирует путем анализа изменений физиологических показателей подопытных животных динамику моделирования хронического стресса, а также различные способности адаптации животных в зависимости от пола и условий стрессирования. Уделяется достаточное внимание гематологическим изменениям при стрессе. На общепринятых изученных изменениях системы крови (индекс стресса Гаркави-Квакиной) подтверждается глубина стрессовой реакции в зависимости от условий стрессирования.

В четвертой главе автор по стадиям описывает изменения гормонального статуса у подопытных животных. Динамика кортикостерона как основного стрессового гормона, демонстрирует развитие функциональных изменений при иммобилизационном и комбинированном хроническом стрессе, а также различную способность самцов и самок белых крыс адаптироваться к условиям эксперимента. На этом фоне крайне интересно проявляются адаптационные возможности щитовидной железы в зависимости от пола. Раскрывается взаимосвязь морфологических изменений структурно-функциональной единицы фолликулярного аппарата щитовидной железы в зависимости от условий эксперимента. Наглядно продемонстрировано динамическое изменение маркеров митоза и апоптоза (KI-67, FAS-R) в тироцитах подопытных животных.

В главе номер пять, на операционном материале достаточного количества пациентов, автором проведено исследование показателей выбранных маркеров клеточного цикла при различной патологии щитовидной железы. При помощи кластерного анализа выделена группа пациентов с раком щитовидной железы. Описана и оценена практическая значимость отдельных маркеров клеточного цикла для диагностики рака щитовидной железы. Разработан индекс злокачественности, являющийся отражением изменений двух маркеров клеточного цикла (KI-67, FAS-R).

В шестой главе, на основании уже существующей и рутинно применяющейся ТАПБ, предложен метод подготовки пункционного

материала в виде cell-blok, обоснован и предложен диагностический алгоритм для так называемых «серых зон» в традиционной диагностике папиллярного рака щитовидной железы. Предложенный алгоритм является необходимым в клинической практике и позволяет принимать верные тактические решения в сомнительных диагностических случаях.

В заключении автор коротко повторяет полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы, анализирует наиболее важные итоги исследования, объясняет полученные факты и обосновывает выводы. Существенный научный и практический интерес представляет приводимая здесь параллель экспериментальной и клинической частей работы.

Диссертация заканчивается пятью выводами, целиком основанными на фактических данных, полученных Д.В. Зимой. Выводы диссертационного исследования отображают цель и задачи работы, аргументированы автором, логично вытекают из полученных данных. Задачи, сформулированные диссертантом, решены, цель исследования достигнута.

Работа написана хорошим литературным языком, стиль изложения четкий и ясный.

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

Следует подчеркнуть, что все разделы хорошо иллюстрированы. К рисункам и диаграммам имеются детальные подписи, не оставляющие сомнений в правильности авторских интерпретаций и выводов.

Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований представлены в хорошо структурированных таблицах с логичным распределением цифровых данных и указанием статистически значимых отличий между группами сравнения, проиллюстрирована блок-схемами, рисунками, микрофотографиями, что значительно облегчает восприятие материала. Текст логичный, краткий, без повторов иллюстраций,

уместны обобщения и ссылки на результаты других этапов работы и в заключении – других исследователей.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Определена ведущая роль стресса, как основного инициирующего фактора в развитии тиреоидной патологии и половой диморфизм исследуемых параметров, чем могут быть обусловлены различия заболеваемости у мужчин и женщин. На основании комплексного патофизиологического исследования установлена роль стресса в развитии тиреоидной патологии. Разработан диагностический алгоритм, ориентированный на данные традиционной ТАПБ узлов щитовидной железы, на основании которого оптимизирован выбор врачебной тактики ведения пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Полученные результаты внедрены в клиническую хирургическую диагностическую практику и могут служить основой для дальнейшего изучения, разработки методов профилактики и комплексной терапии 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.

В тексте работы встречаются стилистические и орфографические ошибки, неудачные выражения. Также, на мой взгляд, ряд микрофотографий, сгруппированных по 4 иллюстрации, следовало бы представить в более крупном масштабе, а табличные данные о содержании гормонов в сыворотке крови – в виде графиков, для облегчения восприятия материала.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

При прочтении работы возникло два вопроса:

1. Как известно, в клинических рекомендациях 2020 года по дифференцированному раку щитовидной железы определено место молекулярно-генетического исследования в предоперационной диагностике, рекомендовано исследование мутаций в генах BRAF, RAS, RET/PTC, TERT. Не противоречит ли предлагаемый вами алгоритм утверждённым рекомендациям?

2. Опишите подробно, как конкретно вы определяли достоверность прироста частоты встречаемости узловых образований с признаками рака в пандемический период при ретроспективном исследовании, какая достоверность этих данных?

**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 21.04.2016 г. №335), 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:  
доктор медицинских наук,  
заведующий отделением эндокринной хирургии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова

Минобрнауки России

«20» января 2023 г

Черников Роман Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук,  
заведующего отделением эндокринной хирургии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»  
Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова  
Минобрнауки России Черникова Романа Анатольевича заверяю

Начальник отдела кадров  
ФГБОУ ВО «СПбГУ» КВМТ им. Н.И. Пирогова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Министерства  
науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СПбГУ»  
КВМТ им. Н.И. Пирогова).

Адрес: 190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д.154,

Телефон:

E-mail: [6762525@gosmed.ru](mailto:6762525@gosmed.ru)

Официальный сайт [www.gosmed.ru](http://www.gosmed.ru)

20.01.2023 г.