

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ждановой Екатерины Васильевны на диссертацию Хабарова Олега Робертовича на тему «Патогенетические механизмы влияния SARS-CoV-2 на хирургическую патологию щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. – патологическая физиология, 3.1.9. – хирургия

Актуальность избранной темы.

Диссертационная работа является междисциплинарной и посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной патологической физиологии и эндокринной хирургии – изучению эффектов и механизмов действия вируса SARS-CoV-2 на клетки щитовидной железы, которые обуславливают развитие её патологии. С точки зрения фундаментальной науки заслуживают особого внимания системные внелегочные эффекты тяжелых респираторных вирусных инфекций, обладающих широким потенциалом патогенного действия, таких как вирус SARS-CoV-2 и вызванная им пандемия COVID-19. В связи с длительным латентным периодом развития онкологических заболеваний и множеством гипотез трансформации эпителиальных клеток, приводящих к развитию карцином, исследования возможного мутагенного действия вируса еще практически не освещены в литературе. Однако темп роста заболеваемости раком щитовидной железы превосходит все другие локализации в России и в мире и среди злокачественных новообразований эндокринной системы рак щитовидной железы занимает первое место, в связи с чем диссертационное исследование Хабарова О.Р. является актуальным для практической медицины.

Автор ставит цель – установить механизмы и эффекты влияния вируса SARS-CoV-2 на развитие хирургической патологии щитовидной железы, что делает актуальной тему работы и с точки зрения фундаментальной науки.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Автором впервые смоделирован эксперимент для исследования механизмов воздействия инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на развитие патологии щитовидной железы у лабораторных грызунов, чувствительных к вирусу. Впервые на тканевом и клеточном уровне изучены изменения структуры ПЦЖ в разные сроки эксперимента.

В работе впервые использован комплекс маркеров для иммуногистохимического исследования, нацеленных на выявление множества гистофизиологических параметров ткани: экспрессии белков-регуляторов воспаления и клеток воспалительного инфильтрата (CD4, CD5, CD8, CD30, CD48, CD68, CD163, TNF, CD20, CD138, iNOS), маркеров апоптоза и деструкции межклеточного матрикса (CD-95 (FAS-R) и MMP3), онкогенеза или клеточного цикла и его регуляции (Cyclin D1, Bcl-2, p16, p53, c-KIT), ангиогенеза (VEGF, Tie2) и аутоантител к белкам и рецепторам тироцитов (антитела к тиреопероксидазе (ТПО), к молекуле тиреоглобулина (Tg), к рецептору ТТГ) в ткани ПЦЖ на модели инфекции SARS-CoV-2 у лабораторных грызунов, а также у людей с хирургической патологией щитовидной железы.

Автор впервые оценил эффекты влияния пандемии COVID-19 на заболеваемость хирургической патологией щитовидной железы в Республике Крым и г. Севастополе в 2019-2024 годах. Им проведен ретроспективный анализ структуры заболеваемости за 5 лет с учетом динамики волн пандемии, ранних и отдаленных последствий у пациентов. Впервые дана характеристика наиболее часто возникающей патологии ПЦЖ, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, и выявлены механизмы ее формирования.

Полученные результаты легли в основу положений о возможности и успешности экспериментального моделирования инфекции SARS-CoV-2, о сходстве механизмов развития патологии щитовидной железы человека и животных, о вероятной онкогенной роли вируса в трансформации тироцитов.

Автором установлено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в анамнезе возможно выявление аутоиммунных и гиперпластических изменений, онкотрансформации тиреоидного эпителия под действием вируса. Наиболее частой патологией щитовидной железы, индуцированной SARS-CoV-2, в остром периоде является токсическая аденома и тиреоидит, а в отдаленном — папиллярный рак. Выявлена динамика морфологических особенностей папиллярного рака щитовидной железы в связи с пандемией COVID-19.

На предоперационном этапе пациентам, у которых развивается патология щитовидной железы на фоне COVID-19, при проведении обследования для установления рисков малигнизации предложено исследование методом ИГХ.

Разработан алгоритм для формирования группы риска пациентов по развитию АИТ для их регулярного наблюдения по расширенному протоколу с предлагаемыми описанными лабораторными и морфологическими методиками, включая преаналитический и аналитический этап оценки результата.

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

В исследовании проанализированы результаты эксперимента на двух видах лабораторных грызунов: 1) генномодифицированных мышах B6.Cg-Tg (K18-ACE 2), имеющих, как и человек, ACE2 рецептор; 2) сирийских (золотистых) хомяках с естественной видовой чувствительностью к вирусу SARS-CoV-2. Вид животных выбран адекватно, группы сформированы с

учетом использования контроля, этапности развития инфекции и ее осложнений; животные взяты в достаточном количестве особей.

Также изучены данные клинического обследования, инфекционного анамнеза, морфологического заключения патологии щитовидной железы, обзорные гистопрепараты и результаты иммуногистохимических реакций с комплексом маркеров у 80 пациентов.

Кроме того, проанализированы заключения биоптатов и гистологических исследований более трех тысяч пациентов двух субъектов Российской Федерации.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Хабарова О.Р., основаны на достаточном количестве первичного материала. При этом использован комплекс современных морфологических и молекулярно-биологических методик, получены количественные данные, которые были подвергнуты математическому анализу.

В методологии работы удачно использован клинико-экспериментальный дизайн исследования. Изучены схожие молекулярно-биологические паттерны тироцитов и их микроокружения в тканях щитовидной железы пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19, в сравнении с пациентами без такого инфекционного анамнеза и данные эксперимента. Эксперимент дополнил исследование операционного материала хирургического эндокринологического стационара для сравнения и выявления общности молекулярных изменений в ткани щитовидной железы человека, что позволило объяснить динамику заболеваемости, которая выявлена при ретроспективном исследовании глубиной в 5 лет.

Экспериментальное исследование выполнено в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» и Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,

оснащенного современным оборудованием с использованием комплекса валидированных методик.

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

Структура диссертации и ее содержание

Работа содержит введение, аналитический обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, главу анализа и обобщения результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 173 наименования. Работа изложена на 181 странице текста, иллюстрирована 19 таблицами, 49 рисунками (блок-схемы, диаграммы, микрофотографии).

Во введении отражены все необходимые данные об актуальности, научной новизне, сформулированы положения, выносимые на защиту, кратко описаны методики исследования, данные об апробации, публикациях в профильных изданиях и личном вкладе автора в работу. В первой главе проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы о механизмах действия вируса SARS-CoV-2 на щитовидную железу.

Вторая глава посвящена подробному описанию дизайна исследования. Указаны основные части экспериментального раздела работы с описанием способов верификации развития инфекционного процесса, описана технология морфологических и молекулярно-биологических методов. Представлены принципы формирования выборки пациентов и дана её характеристика. Описаны методы математической обработки полученных результатов.

В третьей главе автор описывает структурные, функциональные и молекулярные изменения щитовидной железы в эксперименте на инфицированных животных путем анализа изменений гистофизиологических

показателей ткани железы в динамике. Иллюстрации и таблицы с количественными показателями статистической оценки динамики экспрессии целевых изучаемых белков дают полную информацию.

В четвертой главе автор описывает динамику иммуногистохимических маркеров воспаления и канцерогенеза в ткани щитовидной железы при патологии у лиц, перенесших COVID-19, в сравнении с контрольной группой.

В пятой главе приведен анализ структуры заболеваемости хирургической патологией щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе в 2019-2024 годах с учетом динамики пандемии. Изучены цитологические и патогистологические заключения по исследованиям цитологических биоптатов и операционного материала.

В шестой главе выполнено сопоставление с фундаментальными данными и предложены рекомендации обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, при выявлении патологии щитовидной железы.

В седьмой главе автор подводит итоги исследования, объясняет полученные факты и обосновывает их, сравнивая с данными литературы.

Диссертация имеет 6 выводов и 3 практические рекомендации, основанные на фактических данных, полученных автором. Выводы соответствуют цели и задачам работы, сформулированным диссертантом, цель исследования достигнута.

Работа написана литературным языком, текст лаконичный, ясный. Все разделы иллюстрированы. Таблицы оформлены наглядно, имеют указание на статистическую значимость различий между группами сравнения приведенных цифровых показателей. Результаты исследования изложены в автореферате, который оформлен в традиционном стиле и достаточно полно отражает содержание, основные положения и выводы работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Сформулированы фундаментальные положения о механизмах воздействия вируса SARS-CoV-2, обуславливающих возникновение хирургической патологии щитовидной железы. Исследованы возможные механизмы злокачественной трансформации тироцитов под действием вируса.

Разработаны предложения по внедрению в практику рекомендаций обследования пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, для выявления патологии щитовидной железы.

Внедрения результатов исследования.

Основные положения внедрены в образовательные программы студентов, ординаторов, аспирантов кафедр общей и клинической патофизиологии; патологической анатомии с секционным курсом; общей хирургии Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. Результаты морфологического анализа используются в диагностической работе отдела патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. Клинические результаты внедрены в работу хирургического стационара и поликлиники Многопрофильной клинической больницы Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», а также хирургического стационара и поликлиники ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова» г. Севастополя.

Полнота изложения результатов в публикациях.

По материалам исследования опубликовано 15 работ. 1 статья в журнале, индексируемом в базе Scopus, входящем в перечень ВАК по специальностям защищаемой работы; 3 – в журналах, входящих в ядро РИНЦ и перечень ВАК по специальностям работы; 1 – в отечественном

журнале ВАК 3-го квартиля по пифру 3.1.9. Хирургия; 1 – в журнале ВАК по специальности работы; 1 обзорная статья; 8 публикаций вошли в сборники научных конференций (4 – международные, 4 – всероссийские).

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 опечатки, единичные несогласованные окончания, в обсуждении встречаются стилистические недоработки, замена порядка причинно-следственных связей. В задачах, положениях, выносимых на защиту, и выводах вначале описано экспериментальное обоснование механизмов вирусного повреждения щитовидной железы, а в обсуждении автор сначала описывает особенности заболеваемости людей и подавляющая часть обсуждения также посвящена клиническим аспектам. Считаю это неудачной компоновкой главы, связанной с тем, что диссертант практический врач и ему практическая медицина ближе, но первая специальность у диссертации — патофизиология.

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

При прочтении работы возникло несколько вопросов:

1. В своей работе автор делает упор на пациентов, которые перенесли тяжелую форму инфекции. Как Вы считаете, после лёгкого и скрытого течения COVID-19 риск формирования патологии щитовидной железы тоже будет высоким?
2. Учитывая типовые механизмы повреждения и вирусного онкогенеза, можно предположить такие же изменения и в других тканях. Встречались ли в Вашей практике случаи мультифокального опухолевого поражения?
3. Какова роль генетических полиморфизмов в локализации аутоиммунного и опухолевого повреждения?

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

Диссертационная работа Хабарова Олега Робертовича на тему «Патогенетические механизмы влияния SARS-CoV-2 на хирургическую патологию щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленная 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 вируса SARS-Cov-2 в механизмах развития хирургической патологии щитовидной железы.

Заключение

Диссертация Хабарова Олега Робертовича на тему «Патогенетические механизмы влияния SARS-CoV-2 на хирургическую патологию щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)», представленную 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 вируса SARS-Cov-2 в механизмах развития хирургической патологии щитовидной железы.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Хабарова Олега Робертовича соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а

10.11.2025 г.