

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Черникова Романа Анатольевича
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 темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Хабарова О.Р. «Патогенетические механизмы влияния SARS-CoV-2 на хирургическую патологию щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)» посвящена актуальной проблеме – изучению эффектов и механизмов действия вируса SARS-CoV-2 на тироциты и клетки стромы щитовидной железы, приводящих к ее хирургической патологии. Одной из важных проблем современной хирургии является рост заболеваемости раком щитовидной железы. Темп прироста превосходит все другие локализации в России и в мире. За период 2013-2023 годов среди россиян заболеваемость выросла от 6,79 до 11,50 со среднегодовым темпом прироста 3,97% и с приростом за 10 лет на 50,81%.

Этой негативной тенденции подвержены мужчины и женщины. За 2013-2023 годы наблюдается значимый прирост показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы и у детей возрастом 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 – 12,6%.

Фундаментальные исследования 2020-2025 годов демонстрируют роль вирусной инфекции, в частности COVID-19, как одного из пусковых факторов развития аутоиммунных и неопластических заболеваний щитовидной железы. Представляет большой научный теоретический и

практический интерес и изучение механизмов онкогенного действия вируса. Фундаментальные открытия всегда лежат в основе смены парадигм клинических решений. В обзоры, ставшие классикой исследований онкогенеза, авторов Hanahan D., Weinberg R. A. «Hallmarks of cancer», изданные в течение последних лет, включены, по меньшей мере, несколько признаков (уклонение от супрессоров роста, сопротивление апоптозу, воспаление, способствующее росту опухоли, избегание иммунно-опосредованной гибели, разблокирование фенотипической пластичности), которые актуальны при оценке действия SARS-CoV-2 на трансформацию тироцитов. Однако применительно к щитовидной железе исследования онкогенеза под действием вирусов не были предметом исследования, не смотря на то, что учет инфекционного анамнеза для пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в силу его системного действия и негативных эффектов терапии тяжелого острого респираторного синдрома, значим для различных областей медицины.

2020-2025 годы сопряжены с изменением привычного уклада жизни, обусловленных социально-экономическими и мировыми политическими причинами, растущим риском техногенных катастроф, в том числе и в атомной отрасли. Эти факторы усугубляют прогнозы роста заболеваемости патологией щитовидной железы, зависимой от перечисленных изменений. Пандемия COVID-19 наложила свой отпечаток на частоту заболеваний щитовидной железы, в том числе и форм, требующих хирургического лечения. Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Хабарова О.Р. может быть квалифицировано как актуальное.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций полнота опубликования результатов

Впервые смоделирован эксперимент для исследования механизмов влияния новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 на развитие патологии щитовидной железы у лабораторных грызунов.

В эксперименте впервые на тканевом и клеточном уровне изучено строение щитовидной железы в разные сроки после инфицирования SARS-CoV-2 методом иммуногистохимии с применением морфометрических методик и статистического анализа. Впервые в работе был использован комплекс маркеров, нацеленных на выявление экспрессии белков-регуляторов воспаления и клеток воспалительного инфильтрата (CD4, CD5, CD8, CD30, CD48, CD68, CD163, TNF, CD20, CD 138, iNOS), маркеров апоптоза и деструкции межклеточного матрикса (CD-95 (FAS-R) и MMr3), онкогенеза или клеточного цикла и его регуляции (Циклин D1, Bcl-2, P16, P53, c-KIT), ангиогенеза (VEGF, Tie2) и аутоантител к белкам и рецепторам тироцитов (антитела к ТПО, к молекуле тиреоглобулина Tg, к рецептору ТТГ) в ткани щитовидной железы на модели инфекции SARS-CoV-2 у лабораторных грызунов и у человека с ее хирургической патологией.

Впервые оценены эффекты влияния пандемии COVID-19 на заболеваемость хирургической патологией щитовидной железы в двух субъектах Российской Федерации (Республике Крым и городе Севастополе) в 2019-2024 годах, проведен ретроспективный анализ заболеваемости за 5 лет с учетом динамики пандемии, ранних и отдаленных последствий у пациентов.

В результате дана характеристика наиболее часто возникающей патологии щитовидной железы, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, выявлены механизмы ее возникновения. Сформулированы фундаментальные положения патогенетических механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на возникновение хирургической тиреоидной патологии. Исследованы потенциально возможные механизмы злокачественной трансформации тироцитов под действием вируса.

На основании полученных данных разработаны предложения по внедрению в практику рекомендаций обследования пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, направленных на выявление патологии, опосредованной новой коронавирусной инфекцией. Выявлены общие

закономерности, на основании которых сформулированы практические рекомендации для диагностики и персонализированной терапии.

Выявленные закономерности отличаются существенной новизной, что подтверждено публикациями в рецензируемых изданиях. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ. Из них 1 статья в журнале, индексируемом в наукометрической базе Scopus, входящем в ядро РИНЦ и перечень ВАК Российской Федерации по двум специальностям защищаемой работы. Три статьи опубликованы в научных журналах, входящих в ядро РИНЦ и при этом – в перечень ВАК по специальностям защищаемой работы.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Хабарова О.Р., основаны на достаточном количестве поэтапных экспериментальных исследований с двумя видами чувствительных к SARS-CoV-2 лабораторных грызунов; достаточном наборе методик исследования структуры и функции щитовидной железы у животных, использованием адекватных методов статистической обработки результатов. Достоверность полученных данных обеспечивается анализом представленных в работе материалов, анализом научных публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме, исследованием материалов, отражающих практические результаты в области патологической физиологии человека и животных, в частности патогенеза развития аутоиммунной и неопластической патологии под действием вирусных инфекций, а также хирургии щитовидной железы. Наиболее ценно в методологии работы применение клинико-экспериментального дизайна исследования. Это позволило на достоверной модели установить поэтапные структурные и молекулярные перестройки ткани щитовидной железы грызунов и эффекты действия вируса на клетки паренхимы и стромы щитовидной железы в разные сроки после инфицирования. Аналогичные

молекулярно-биологические паттерны тироцитов и их микроокружения изучены и в тканях щитовидной железы пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19 в сравнении с пациентами без такого инфекционного анамнеза. Эксперимент дополнил исследование клинического материала, поскольку по объективным причинам, морфологическое и молекулярно-биологическое исследование щитовидных желез пациентов невозможно в разных сроках в динамике. Это дало возможность сравнить и выявить общность молекулярных изменений в ткани щитовидной железы человека и объяснить динамику заболеваемости, выявленную ретроспективным исследованием глубиной в 5 лет.

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария и Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология», созданном в Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», оснащенного современным оборудованием и при методическом участии специалистов по работе с лабораторными грызунами с использованием комплекса валидированных методик. Ценность выполнения клинической части работы подтверждается большим стажем и опытом автора в должности врача хирурга-онколога с субспециализацией на лечении хирургической патологии щитовидной железы. На протяжении 20 лет он активно занимается научно-исследовательской работой, руководит хирургической службой города Севастополя, является признанным специалистом среди хирургов-эндокринологов. Морфологические и молекулярно-биологические исследования выполнены в лицензированном на медицинскую деятельность отделе патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

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, ее оформление и содержание

Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований (две из них посвящены фундаментальным патофизиологическим аспектам, а две – клиническим хирургическим), 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 актуализирована тема работы, описаны необходимые данные об исследовании, его ключевых результатах, их апробации, публикации в профильных изданиях и вкладе автора в работу.

В первой главе автор анализирует известные из литературы патогенетические механизмы действия вируса SARS-CoV-2 на щитовидную железу и раскрывает возможные механизмы развития хирургической патологии щитовидной железы при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, что легло в основу научной гипотезы работы. На достаточном количестве источников мировой и отечественной литературы, рассматриваются влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость и оказание хирургической помощи пациентам с заболеваниями щитовидной железы и последствия данных изменений. Акцентируются известные описанные изменения в физиологии, цитологии, цитохимии и функциональном состоянии тироцитов и их стромального микроокружения под воздействием SARS-CoV-2.

Вторая глава посвящена прописанному поэтапно дизайну исследования. Указаны основные части экспериментального раздела работы

с подробным описанием схемы эксперимента, демонстрацией способов верификации инфицирования, технологии морфологических и молекулярно-биологических методик. Обоснованы методики исследований пациентов, методология ретроспективного исследования. Описаны методы математической обработки полученных результатов для каждого вида работ.

В третьей главе автор демонстрирует структурные, функциональные и молекулярные изменения щитовидной железы в эксперименте инфицирования животных путем анализа изменений гистофизиологических показателей ткани железы в динамике. Представлены таблицы с количественными показателями статистической оценки динамики экспрессии маркеров в иммуногистохимическом методы исследования тканей.

В четвертой главе автор описывает динамику иммуногистохимических маркеров воспаления и канцерогенеза в ткани щитовидной железы в норме и при патологии у лиц, перенесших COVID-19 в сравнении с контрольной группой. На этом этапе работы, на операционном материале достаточного количества пациентов, крайне интересно наблюдать сходство реакции ткани на вирус у человека и других млекопитающих (лабораторные грызуны в экспериментальной серии).

В главе номер пять приведен анализ структуры заболеваемости различной хирургической патологией щитовидной железы в Республике Крым и городе Севастополе в 2019-2024 годах с учетом динамики волн пандемии. Изучена медицинская документация (цитологические и патогистологические заключения по исследованиям цитологических биоптатов и операционного материала), проанализированы ключевые тренды, на основании которых в следующей – шестой главе выполнено сопоставление с фундаментальными данными и предложены рекомендации обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, при выявлении патологии щитовидной железы.

В седьмой главе, на основании изложенного выше материала, автор сравнивает полученные результаты с данными исследователей, доступными в

отечественной и общемировой научной литературе. Автор коротко анализирует наиболее важные выводы и подводит итоги исследования, объясняет полученные факты и обосновывает их.

Диссертация заканчивается шестью выводами и тремя практическими рекомендациями, основанными на фактических данных, полученных самостоятельно О.Р. Хабаровым. Выводы отображают цель и задачи работы, аргументированы автором, логично вытекают из полученных данных. Задачи, сформулированные диссертантом, решены, благодаря чему цель исследования достигнута.

Работа написана хорошим литературным языком, стиль изложения четкий и ясный. Текст логичный, краткий, без повторов иллюстраций, уместны обобщения и ссылки на результаты других этапов работы и в заключении – других исследователей. Следует подчеркнуть, что все разделы хорошо иллюстрированы. К таблицам, оформленным наглядно и структурно, с логичным распределением цифровых данных и указанием статистически значимых отличий между группами сравнения, имеются пояснения, а к рисункам и диаграммам – детальные подписи, к микрофотографиям – указатели описываемых структур, не оставляющие сомнений в обоснованности авторских интерпретаций и выводов. Наиболее емкие сведения проиллюстрированы блок-схемами, что значительно облегчает восприятие материала. 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

Изучены механизмы патогенетического влияния вируса SARS-CoV-2 в качестве инициирующего фактора развития тиреоидной патологии. Показан половой диморфизм эффектов вируса на самцов и самок лабораторных животных в эксперименте, а также дифференциация часто встречающихся болезней щитовидной железы в популяции женщин и мужчин. Это объясняет

существенные различия заболеваемости папиллярным раком мужчин и женщин. На основании комплексного исследования установлена роль вируса SARS-CoV-2 в инициации или активации предрасполагающих аутоиммунных реакций в ткани щитовидной железы. Изучены молекулярные механизмы онкогенеза и трансформации тироцитов как эффект комплексного прямого и опосредованного действия вируса на ткань железы, негативных отдаленных последствий перенесенного COVID-19. Предложен алгоритм своевременного выявления пациентов из группы риска развития тиреоидита, регулярного их наблюдения по расширенному протоколу с предлагаемыми описанными лабораторными и морфологическими методиками, включая преаналитический и аналитический этапы оценки результата.

У автора имеются внедрения разработок в образовательную деятельность и медицинскую практику. Отдельные 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.

Замечания по диссертации

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

В тексте работы встречаются опечатки, неудачные выражения. Также, на мой взгляд, ряд микрофотографий, где изображены препараты с обзорными методами окраски, сгруппированными по 4 иллюстрации, следовало бы представить в более крупном масштабе, в том числе применив меньшее увеличение микроскопа, что позволило бы продемонстрировать изменения ткани железы на большей площади среза, оценив структуру большего числа фолликулов и стромальных элементов. Для ряда нозологий это касается и микрофотографий, изображающих результаты постановки иммуногистохимической реакции, особенно в случаях с очаговыми изменениями («горячие точки» ткани у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и достаточно неоднородные очаги опухолевого роста папиллярных карцином).

Перечисленные замечания не носят принципиального характера, поскольку приведены количественные параметры экспрессии, в связи с этим, они не умаляют ценности проведенного исследования.

При прочтении работы возникли два вопроса:

1. Какими редакциями цитологической и гистологической классификаций патологии щитовидной железы вы пользовались в своей научной работе?

2. Какие результаты Вашего диссертационного исследования Вы уже используете в своей практической работе?

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)», представленную 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 её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

заведующий хирургическим (эндокринологическим)

отделением Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Клиники высоких медицинских
технологий им. Н.И. Пирогова
Правительства Российской Федерации
« 7 » ноября 2025 г


Черников Роман Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук,
заведующий хирургическим (эндокринологическим)
отделением Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова
Правительства Российской Федерации Черникова Романа Анатольевича
заверяю

Начальник отдела кадров





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Правительства
Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СПбГУ» КВМТ им. Н.И. Пирогова).
Адрес: 190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д.154, Телефон:
+7 812 676-25-25, E-mail: 6762525@gosmed.ru, Официальный сайт
www.gosmed.ru

07.11.2025 г.