

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, Карева Вадима Евгеньевича, доктора медицинских наук на диссертационную работу Горохова Константина Родионовича на тему «Патоморфологические особенности воспаления червеобразного отростка у детей с COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия**

### **Актуальность избранной темы**

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-Cov2 (COVID-19) и обусловившая пандемию, объявленную ВОЗ в марте 2020 года является предметом всестороннего изучения специалистов разных специальностей. Это обусловлено ее высокой распространенностью и контагиозностью, высокими показателями летальности в определенных группах населения, изменчивостью и полиморфизмом клинических проявлений. Патогенез COVID-19, несмотря на лавинообразное появление многочисленных публикаций, посвященных изучению этой проблемы, изучен недостаточно, имеющиеся в мировой литературе результаты научных исследований отрывочны, крайне дискутабельны и зачастую основаны на исследованиях, проведенных в крайне ограниченных группах.

Еще более трудной задачей является изучение морфогенеза и патогенеза новой коронавирусной инфекции у детей, что связано с преимущественно легким течением у них инфекции, и низкой, к счастью, летальностью. Острый аппендицит является едва ли не самой частой хирургической патологией, что делает червеобразный отросток оптимальным объектом исследования.

В этой связи диссертационное исследование К.Р. Горохова, посвященное морфологическому и иммуногистохимическому изучению характера местного клеточного и гуморального иммунного ответа, патогенеза и морфогенеза острого аппендицита у детей разного возраста, переносящих новую коронавирусную инфекцию, является чрезвычайно актуальным.

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

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования данных не вызывает сомнений, автором использован достаточный объем операционного материала, включающий червеобразные отростки от 135 пациентов. Используются классические рутинные окраски гистологических срезов, а также иммуногистохимическое исследование с применением широкой панели антител и флуоресцентная гибридизация *in situ* и конфокальная микроскопия, достаточные для решения сформулированных задач и достижения цели исследования. Применены современные гистоморфометрические и иммуногистоморфометрические методики, позволившие объективизировать полученные морфологические данные с последующей статистической обработкой.

Автором самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования: постановка цели и задач, выбор методов, получение, анализ и статистическая обработка результатов, формулирование основных положений и выводов, теоретической и практической значимости, включая новизну полученных результатов, подбор и анализ литературы по теме исследования, разработан его дизайн. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме диссертационной работы.

Комплексный подход к изучению морфологических изменений червеобразных отростков, характера местного клеточного и гуморального ответа позволил автору представить объективную патоморфологическую характеристику и выявить морфофункциональные и молекулярно-биологические особенности патологических изменений червеобразного отростка, обусловленную SARS-CoV2.

Таким образом, выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования и позволяют

автору сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывают.

### **Достоверность и новизна исследования и полученных результатов**

Автором впервые охарактеризованы морфологические проявления поражения червеобразного отростка у детей разных возрастных групп, переносящих COVID-19 и установлены преобладающие морфологические формы – флегмонозно-язвенная и гангренозная.

Впервые выявлены патоморфологические особенности острого вирусного аппендицита у детей разных возрастных групп после SARS-CoV-2-инвазии.

Автором впервые на большой выборке продемонстрирована экспрессия антигенов SARS-CoV-2 эпителиальными, эндотелиальными и иммунокомпетентными клетками червеобразного отростка детей. Установлено значительное увеличение количества АПФ2 и Фурина в гомогенате червеобразного отростка у SARS-CoV-2-позитивных пациентов.

Впервые, иммуногистоморфометрическим и иммуногистохимическим методами установлен характер местного клеточного и гуморального иммунного ответа в червеобразном отростке у детей-пациентов с COVID-19 разных возрастных групп: увеличение субпопуляций иммунных клеток, а также уровней про- и противовоспалительных цитокинов. Показано увеличение количества CD163+ M2-макрофагов в червеобразных отростках у детей COVID-19. Выявлен дисбаланс провоспалительных (IL-1, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в червеобразных отростках у детей в ответ на SARS-CoV-2 инвазию.

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

Научная и практическая значимость результатов диссертационного исследования Горохова Константина Родионовича не вызывает сомнений. Автором получены новые сведения о характере местного клеточного и гуморального иммунного ответа, обуславливающих особенности патогенеза

и морфогенез острого аппендицита, научно обосновывает преобладание деструктивных форм острого аппендицита у детей, что вносит существенный вклад в изучение патогенеза новой коронавирусной инфекции. Полученные автором данные могут явиться теоретическим обоснованием для разработки критериев прогноза неблагоприятного течения COVID-19 и для разработки новых методов лечения. Результаты исследования могут быть использованы для научных разработок в разных областях медицинской науки, в образовательном процессе.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация на тему «Патоморфологические особенности воспаления червеобразного отростка у детей с COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует шифру специальности 3.3.2. Патологическая анатомия. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

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

Результаты, полученные в настоящем исследовании нашли отражение в публикациях отечественных и зарубежных журналах.

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных 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; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе (Scopus), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

#### **Оценка содержания работы, ее завершенности в целом**

Диссертация выполнена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей сведения о материале и методах исследования, главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, содержащего обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, и списка использованной литературы. Работа изложена на 112 страницах, иллюстрирована 55 рисунками хорошего качества, в том числе информативными графиками и изображениями микроскопических гистологических и иммуногистохимических препаратов хорошего качества, содержит 14 таблиц, суммирующих полученные данные. Список цитируемой литературы составляет 198 источников, в том числе 23 отечественных и 175 зарубежных, опубликованных за последние несколько лет.

Во введении автором обоснована актуальность комплексного сравнительного морфологического изучения червеобразных отростков у детей разных возрастных групп, переносящих новую коронавирусную инфекцию.

В обзоре литературы автором представлены подробные сведения об эпидемиологии и клинических особенностях новой короновирусной инфекции у детей, проанализированы современные представления о патогенезе новой короновирусной инфекции, включая характер клеточного и гуморального иммунного ответа, отражено современные представления о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, а также рассмотрены результаты исследований, посвященных поражению органов желудочно-кишечного тракта у больных новой короновирусной инфекцией и острого аппендицита у детей.

Во второй главе подробно представлены исчерпывающие сведения о материале исследования, рассмотрены использованные методы, включающие гистологический, иммуногистохимический, иммуногистоморфометрический методы, метод флуоресцентной

гибридизации *in situ*, а также методы статистической обработки полученных результатов.

В главе, содержащей результаты собственных исследований изложены клиническая характеристика, установленные патоморфологические гистоморфометрические, иммуноморфологические и иммуногистоморфометрические изменения в червеобразных отростках, охарактеризован и объективизирован характер местного клеточного и гуморального иммунного ответа детей разного возраста, переносящих COVID-19.

В главе «Заключение» осуществлено обобщение полученных результатов и приведен сравнительный анализ установленных автором показателей характера местного клеточного и гуморального иммунного ответа, морфологических и иммуноморфологических показателей, характеризующих патологические изменения червеобразных отростков у детей разного возраста, переносящих новую коронавирусную инфекцию в сравнении с данными, полученными другими исследователями.

Методы исследования современны и адекватны поставленным задачам.

Выводы диссертации соответствуют цели исследования и установленным для ее достижения задачам, логично вытекают из полученных результатов.

Таким образом, диссертационная работа Горохова Константина Родионовича представляется законченным научным исследованием, выполненным автором на высоком методическом уровне. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеющиеся немногочисленные стилистические неточности не снижают ценности работы.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

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

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация К.Р. Горохова не вызвала принципиальных замечаний.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1) Наблюдались ли Вами явления вирус-индуцированной трансформации инфицированных SARS-CoV-2 эпителиальных клеток?

2) Каковы патологические изменения мезотелиальной выстилки червеобразного отростка? Наблюдалась ли Вами экспрессия антигенов SARS-CoV-2 мезотелиальными клетками серозной оболочки червеобразного отростка?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Горохова Константина Родионовича на тему: «Патоморфологические особенности воспаления червеобразного отростка у детей с COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи современной медицинской науки – выявлены морфологические изменения червеобразного отростка у детей с новой коронавирусной инфекцией, раскрыты механизмы SARS-CoV-2 инвазии и особенности локального иммунного ответа, имеющей существенное значение для 3.3.2. Патологической анатомии (медицинской науки).

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью 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 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179 от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Горохов Константин Родионович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.3.2. Патологическая анатомия.

**Официальный оппонент:**

Заведующий научно-исследовательским  
отделом патоморфологии ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России,  
доктор медицинских наук  
(3.1.22. Инфекционные болезни,  
3.3.2. Патологическая анатомия)



Карев Вадим Евгеньевич

Дата 18.07.2025г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России). Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Тел.: +7(812)234-9691; <http://niidi.ru/> E-mail: [niidi@niidi.ru](mailto:niidi@niidi.ru)

Подпись д.м.н. В.Е. Карева заверяю:

Учёный секретарь  
ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА, к.м.н., доцент



В.М. Волжанин