

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

Диссертационная работа Одилова Акмалжона Адхамжоновича посвящена актуальной научной медицинской проблеме – комплексному исследованию характера гистопатологических изменений и особенностей молекулярно-генетической, иммуногистохимической и электронно-микроскопической детекции коронавируса SARS-CoV-2 в легких пациентов, умерших от осложнений COVID-19.

Несмотря на множество опубликованных на сегодняшний день литературных данных, все еще недостаточно хорошо изучены вопросы, касающиеся несовершенства молекулярно-генетических методов выявления РНК коронавируса и количественной оценки вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в тканях различных органов. Не установлена связь между уровнем ВН SARS-CoV-2 в легких и характером гистопатологических изменений в легких при COVID-19. Не до конца раскрыты патогенетические механизмы внелегочной диссеминации коронавируса SARS-CoV-2. Более того практически отсутствуют сведения о частоте внелегочных диссеминаций и уровне ВН SARS-CoV-2 в тканях различных жизненно важных органов при COVID-19. Только комплексные патологоанатомическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования тканей легких и других органов могут прояснить механизмы патогенеза и танатогенеза COVID-19. Учитывая вышесказанное, актуальность темы представленной диссертационной работы Одилова А. А. не вызывает никаких сомнений.



Для детекции коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких и других органов, был разработан и синтезирован оригинальный набор реагентов. Количественная оценка уровня ВН SARS-CoV-2 в тканях различных органов была осуществлена с помощью разработанного Одиловым А.А. и соавторами нового способа, защищенного патентом на изобретение. Результаты молекулярно-генетических исследований по выявлению РНК коронавируса и количественной оценки ВН SARS-CoV-2 в тканях легких и других органов дополнены проведением ИГХ-исследований в тех же образцах тканей. При этом для ИГХ-исследований диссертантом отобраны моноклональные антитела к Spike-белку SARS-CoV-2, показавшие высокую специфичность и чувствительность. Неоспоримость результатов молекулярно-генетических и ИГХ-исследований, основанных на выявлении РНК и белков SARS-CoV-2, достигнута применением трансмиссионной электронной микроскопии в целях визуализации вирионов SARS-CoV-2 в тех же образцах тканей. В результате настоящего исследования впервые в мире удалось получить электронную микрофотографию частиц коронавируса в цитоплазме лимфоцита в капилляре легких. Диссертантом проведена корректная статистическая обработка полученных результатов с обоснованием выбора методов. Все это позволяет считать результаты исследования достоверными, а научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах, входящих в МБД Scopus и WoS, 1 – в издании из перечня Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Получен 1 патент на изобретение (RU 2761358 C1 от 07 декабря 2021 г.). Также, результаты исследования были представлены на научных конференциях различного уровня с опубликованием результатов в сборниках конференций. Все опубликованные автором работы соответствуют тематике диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.



Диссертационная работа Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – «Патологическая анатомия».

Заведующий лабораторией вирусологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат биологических наук (3.1.28 – «Гематология и переливание крови», 1.5.10 – «Вирусология»)

Тихомиров Дмитрий Сергеевич

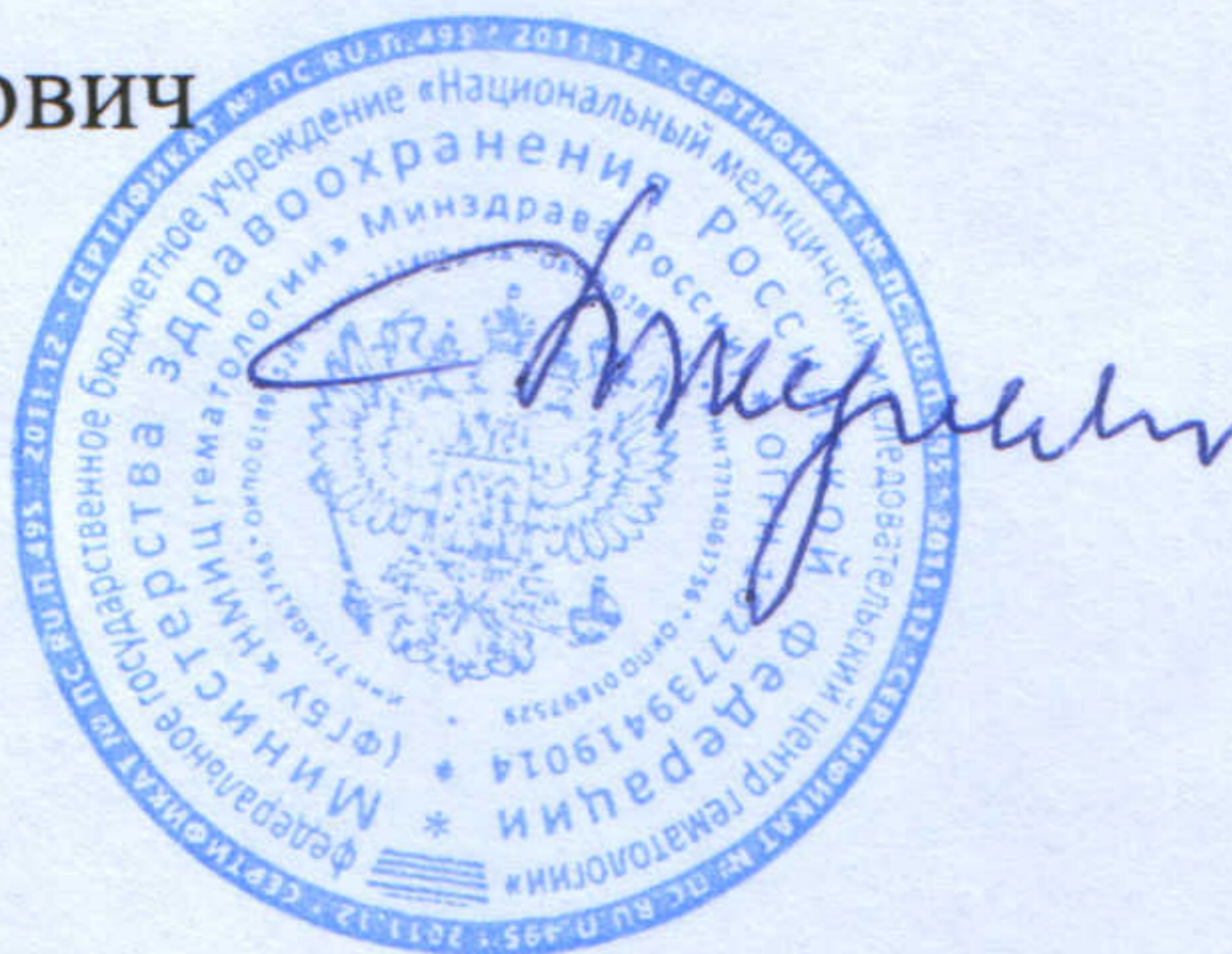
тел.: 8(495) 613-24-23

e-mail: tihomirov.d@blood.ru

Подпись Тихомирова Дмитрия Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Джулакян Унан Левонович





## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

Попытки исследовать этиопатогенетическое значение коронавируса в развитии органических поражений совершались и другими исследователями и были описаны случаи обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Тем не менее, основными недостатками большей части вышеуказанных исследований является то, что они ограничиваются только качественным выявлением SARS-CoV-2 без измерения уровня вирусной нагрузки. В этой связи возникает необходимость в адекватном способе количественной оценки уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях, так как это позволяет проводить корреляцию между уровнем вирусной нагрузки и характером гистопатологических изменений органов, а также определить масштабы мульти-органной диссеминации SARS-CoV-2. Разработанный Одиловым А.А. и соавторами оригинальный набор олигонуклеотидов и способ количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях жизненно важных органов закрывают ту самую брешь в диагностическом арсенале исследователей, а результаты иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований верифицируют данные молекулярно-генетических исследований. С этой точки зрения диссертационная работа Одилова А.А. отражает комплексный подход к исследуемой проблеме, а актуальность избранной темы не вызывает никаких сомнений.

Диссертационное исследование А.А. Одилова выполнено на высоком уровне. Использован достаточный объем материала. Автором использованы современные, адекватные поставленным задачам, морфологические методы исследования – гистологические, иммуногистохимические, и электронно-



микроскопические. Количественная оценка уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 проводилась с использованием оригинальных запатентованных набора олигонуклеотидов и способа количественной оценки уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях различных органов. Количественные данные максимально объективизированы благодаря квалифицированной статистической обработке результатов.

Положения, выдвинутые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы результатами проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Данные, полученные в диссертационной работе Одилова А.А. уточняют и углубляют имеющиеся сведения о патоморфологических изменениях легких при COVID-19. Разработанный способ молекулярно-генетического исследования SARS-CoV-2 в тканях различных органов пациентов с COVID-19 значительно расширяет диагностический арсенал лабораторий, позволяя не только выявлять наличие, но и проводить количественную оценку уровня вирусной нагрузки. Значение уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких, наряду с паттерном гистопатологических изменений легких, могут использоваться в качестве прогностического маркера масштабов мульти-органной диссеминации коронавируса. Результаты иммуногистохимического исследования существенно дополняют имеющиеся данные о клеточном и тканевом тропизме коронавируса SARS-CoV-2. Электронно-микроскопическая визуализация коронавирусных частиц в эндотелиальных клетках различных органов проливает свет в патогенез тромбозов, часто развивающихся при COVID-19. Представленные электронно-микроскопические доказательства возможности прямого инфицирования лимфоцита коронавирусом SARS-CoV-2 позволит радикальным образом пересмотреть патогенез тяжелых лимфопений, способствующих развитию серьезных инфекционных осложнений при COVID-19.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 работ, из которых 1 статья опубликована в издании из Перечня, рекомендованного Ученым



советом РУДН, 4 публикации - в журналах, индексируемых в МЦБ WoS и Scopus, 4 публикации - в сборниках работ научных конференций. Также получен 1 патент на изобретение (RU 2761358 С1 07 декабря 2021 г.).

Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертационная работа Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Старший научный сотрудник лаб.молекулярной гематологии ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ, кандидат биологических наук (03.01.04 - Биохимия)

Рисинская Наталья Владимировна

тел.: 89035512445

e-mail: risinska@gmail.com

Подпись Рисинской Натальи Владимировны заверяю:

Джулакян Унан Левонович, к.б.н.,

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ





## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия

С самого начала пандемии был опубликован ряд работ, посвященных отдельным аспектам патологии легких при COVID-19. Эти работы. Эти работы зачастую были ограничены использованием одного метода исследования. Кроме того, недостаточно изученными были вопросы патогенетической связи коронавируса SARS-CoV-2 в развитии патоморфологических изменений легких при COVID-19, а также практически отсутствовали данные о частоте обнаружения коронавируса в тканях, о количественной оценке вирусной нагрузки и ее сравнение с паттерном гистопатологических изменений легких и других жизненно важных органов у пациентов умерших с COVID-19. Основными препятствиями для проведения подобных исследований являлось отсутствие адекватных способов выявления РНК и количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях, а также техническая сложность, связанная с соблюдением требований безопасности при работе с инфицированными коронавирусом тканями. В этой связи актуальность избранной темы диссертационного исследования Одилова Акмалжона Адхамжоновича не вызывает никаких сомнений.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, содержащихся в диссертации, определяются достаточным объемом и репрезентативностью выборки, комплексным исследованием ткани легких и других жизненно важных органов как классическим гистологическим методом, так и современными молекулярно-генетическим, иммуногистохимическим и электронно-микроскопическим методом, а также



проведением соответствующей статистической обработки полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации ясно и четко сформулированы, отражают решение поставленной цели и задач, содержат новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, логично вытекают из результатов собственных исследований, научно аргументированы, полностью отражают содержание диссертации.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые был разработан оригинальный набор олигонуклеотидов и способ количественной оценки уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в тканях различных органов, с помощью которого впервые были получены количественные значения уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких и других жизненно важных органах пациентов, умерших с COVID-19. Впервые установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких и характером гистопатологических изменений в легких пациентов с COVID-19 - более высокие значения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 были характерны для экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения в легких. Впервые было установлено, что экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения и высокий уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких являются "легочными факторами", определяющими масштаб мультиорганной диссеминации коронавируса SARS-CoV-2. Впервые методом трансмиссионной электронной микроскопии были представлены доказательства возможности прямого инфицирования лимфоцитов коронавирусом SARS-CoV-2.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 работ, в том числе 1 статья в издании из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН, 4 публикации в журналах, индексируемых в МЦБ WoS и Scopus, 1 патент на изобретение (RU 2761358 С1 07 декабря 2021 г.), 4 публикации в сборниках работ научных конференций.



Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертационная работа Одилова Акмалжона Адхамжоновича «Патоморфологическое, молекулярно-генетическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование легких при COVID-19» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»), кандидат медицинских наук (14.03.02 – Патологическая анатомия).

Добряков Андрей Валентинович

тел.: +7 499 369-17-85

e-mail: a.w.dobryakov@mail.ru



Подпись кандидата медицинских наук

Добрякова А.В. заверяю:

Начальник отдела кадров

ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

Викторовна



Григина Юлия

*Юлия Григина*