

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Денисенко Ольги Анатольевны на тему «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии» по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология

Ишемическая кардиомиопатия представляет собой серьезное заболевание, которое до сих пор не имеет специфической лекарственной терапии и характеризуется низкой выживаемостью больных даже после хирургической коррекции коронарного русла и полости левого желудочка. Такое положение вещей свидетельствует о недостаточности знаний о механизмах формирования ишемической кардиомиопатии, среди которых сейчас активно рассматриваются хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция. В качестве потенциальных терапевтических агентов и диагностических маркеров патологических состояний сердечно-сосудистой системы предполагаются медиаторы эндотелиальной дисфункции, соотношение моноцитов различных иммунофенотипов и численность эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК).

Работа Денисенко О.А. посвящена выявлению цитокин-зависимых механизмов нарушения дифференцировки в костном мозге и миграции в кровь ЭПК и моноцитов различных иммунофенотипов у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией. Формулировка пяти задач соответствует поставленной цели диссертационного исследования. Дизайн выполненного исследования представляется весьма четким и продуманным. Исследование выполнено на достаточном объеме клинико-экспериментального материала с использованием современных клинико-лабораторных методов. Применён комплекс современных статистических подходов.

В работе продемонстрированы особенности субпопуляционного состава моноцитов в крови и костном мозге у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, а также установлены корреляционные связи его изменений с концентрацией цитокинов. Впервые получены данные о численности ранних и поздних ЭПК и их взаимосвязи с цитокинами и транскрипционным фактором NF-1 α . Благодаря полученным данным было предложено две оригинальных схемы участия исследованных клеток и цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца и ишемической кардиомиопатии. Полученные результаты могут быть использованы как вектор для дальнейших экспериментов, которые будут направлены на активацию дифференцировки неклассических моноцитов крови, ЭПК *in vitro* или мобилизации ЭПК в кровь *in vivo*.

Полученные результаты опубликованы в достаточном объеме (17 статей, из которых 8 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России).

Оформление автореферата отвечает предъявляемым требованиям.

Исходя из анализа автореферата, можно сделать вывод, что автор выполнил большой объем исследований, грамотно и логично обсудил результаты работы.

Заключение

Работа Денисенко О.А. «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии» является законченным научно-квалификационным трудом, содержит решение поставленной научной задачи, имеющей значение для развития знаний о молекулярно-клеточных основах патогенеза ишемической кардиомиопатии. Автором получены новые фундаментальные знания, важные для патологической физиологии и клеточной биологии. Автореферат полно и корректно отражает содержание диссертации. Результаты отличаются научной новизной, теоретической и практической значимостью, логикой изложения и доказательной базой. Методология исследования современная и достаточная для формулировки надёжных выводов. Личный вклад автора прослеживается на всех этапах работы — от постановки задачи и выбора методов до интерпретации данных. Работа отвечает критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Денисенко Ольга Анатольевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология.

Согласен на сбор, хранение, обработку и передачу персональных данных.

Профессор кафедры патологической физиологии
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, доцент

«24» 10 2025 г.



Подпись Стрельченко Ю.И.
подтверждаю
Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
Машкова И.А.

Стрельченко Юрий Игоревич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилитати ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. E-mail: iurii.strelchenko@yandex.com, тел.: +7 (949) 363-26-84.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Ольги Анатольевны «МЕХАНИЗМЫ ДИСРЕГУЛЯЦИИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОЦИТОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ»

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям

3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология

Точные механизмы формирования ишемической кардиомиопатии (ИКМП) остаются до конца не ясны, ввиду чего отсутствует возможность специфической фармакологической терапии и сохраняется низкая выживаемость у больных данной патологией. В связи с этим актуальность и практическая значимость диссертационного исследования, посвященного изучению субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток, их дифференцировки в костном мозге и миграции в кровь у больных ишемической кардиомиопатией, не вызывает сомнений и открывает возможности для поиска новых путей лечения и диагностики ишемической кардиомиопатии.

Диссертантом впервые выявлено, что у больных ишемической кардиомиопатией наблюдается усиление десквамации эндотелия (избыток десквамированных эндотелиоцитов в крови), нарушение мобилизации ранних эндотелиальных прогениторных клеток при отсутствии количественных сдвигов со стороны цитокинов (кроме IL-10) и гипоксией-индуцируемого фактора HIF-1 α , что свидетельствует о дисбалансе процессов деструкции и репарации. Это дополнительно усугубляется снижением численности неклассических моноцитов, которые отвечают за поддержание целостности и трофики эндотелия. Выявленные особенности позволяют предположить, что усиления ангиогенеза у больных ИКМП не происходит вследствие неадекватного ответа организма на гипоксию, что приводит к гипоперфузии гипертрофированного миокарда, его сократительной дисфункции и развитию ИКМП.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениями диссертации. Стоит отметить продуманный дизайн исследования и достаточный объем клинико-экспериментального материала, соответствующий поставленным целям и задачам исследования. Представленные положения и выводы в полной мере отражают результаты, полученные в рамках диссертационного исследования. Результаты исследований неоднократно докладывались на конференциях, конгрессах и симпозиумах как в России, так и на международных мероприятиях. По теме

исследования опубликовано 8 работ в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Замечаний и вопросов к автореферату нет.

Заключение

Анализ автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Денисенко Ольги Анатольевны «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи по выявлению цитокин-зависимых механизмов нарушений дифференцировки и миграции патогенетически значимых популяций клеток в развитии кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца. Актуальность исследования, новизна и значимость полученных результатов, объем и анализ представленных данных, позволяют считать, что диссертация Денисенко О.А. полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с актуальными изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология.

Заместитель директора по научной работе НИИ КПССЗ,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



Григорьев Е.В.

«23» 10 2025 г.

Данные об авторе отзыва:

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук (14.01.20 - анестезиология и реаниматология, 14.03.03 - патологическая физиология), профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Барбараша, д. 6, web-сайт: <https://kemcardio.ru/>)
Тел.: +7 (3842) 643-308 (раб.), +7 (903) 908-27-70 (моб.).
Адрес электронной почты: grigev@kemcardio.ru.



Юрковская Ирина Сергеевна
Секретарь НИИ КПССЗ
Юрковская Ирина Сергеевна
14.10.2025

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Ольги Анатольевны «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология

В диссертационной работе автор рассматривает ишемическую кардиомиопатию, как заболевание, которое развивается на фоне атеросклероза коронарных артерий. Предполагается, что моноциты и эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) играют ключевую роль в процессах восстановления поврежденных тканей после ишемического повреждения. Сердечно-сосудистые заболевания характеризуются многофакторностью развития, сочетающей гипоксическое поражение миокарда и воспалительный процесс, который при наличии атеросклероза приобретает признаки иммунной реакции организма. Процессы дифференцировки и миграции этих клеточных популяций происходят под воздействием цитокинов и других биологически активных молекул, которые формируют разные варианты медиаторного спектра. Этот спектр изменяется при заболеваниях, определяя нарушение субпопуляционного состава моноцитов и ЭПК крови и костного мозга с повышением или снижением клеток определённого типа. В связи с этим изучение процессов формирования ишемической кардиомиопатии на клеточном и молекулярном уровне соответствует актуальным требованиям современной фундаментальной науки и практической медицины.

Автором впервые было исследовано четыре иммунофенотипа моноцитов (по экспрессии CD14 и CD16) и выявлены уникальные особенности их распределения у больных ишемической кардиомиопатией. Для данной когорты больных в крови содержание переходных ($CD14^+CD16^-$), классических ($CD14^{++}CD16^-$) и промежуточных ($CD14^{++}CD16^+$) моноцитов в крови соответствовало норме, но отмечался дефицит неклассических клеток ($CD14^+CD16^{++}$), а в костном мозге количество переходных моноцитов превышало 95% от общего количества моноцитов. При изучении количества ЭПК не было обнаружено повышения численности ранних ЭПК на фоне избытка десквамированных эндотелиоцитов в крови. При оценке концентрации цитокинов в крови пациенты с ИКМП характеризовались сопоставимым уровнем всех исследованных цитокинов и $IL-1\alpha$ по сравнению со здоровыми донорами и повышением содержания $IL-10$ по сравнению с больными ИБС без кардиомиопатии. В костном мозге у пациентов с ИКМП зарегистрировано

повышением концентрации IFN- γ , снижение коэффициента M-CSF/IL-13 в 10 раз по сравнению с больными ИБС без кардиомиопатии.

Корреляционный анализ подтвердил данные литературы о последовательности дифференцировки субпопуляций моноцитов: переходные-классические-промежуточные. Соискателю удалось выявить уникальные корреляционные связи концентрации IL-6 с популяциями клеток: при ИБС без кардиомиопатии он способствует дифференцировке поздних ЭПК в костном мозге (прямая взаимосвязь), а при ИКМП способствует повреждению сосудов с накоплением десквамированных эндотелиоцитов (прямая взаимосвязь) в крови, одновременно тормозя мобилизацию ранних ЭПК в кровь и синтез M-CSF (обратная взаимосвязь). Применение многофакторного статистического анализа дало возможность выделить по четыре патогенетических компонента, определяющих развитие ишемической кардиомиопатии в крови и костном мозге, объединив все изученные типы клеток, цитокины и транскрипционный фактор HIF-1 α в целостную картину патогенеза ИКМП.

Цели и задачи диссертационной работы, сформулированные автором, закономерно следуют из актуальности изучаемой проблемы, подробно изложенной во введении. Положения, выносимые на защиту, отражают оригинальность проведенных исследований и содержат научную новизну. Статистический анализ выполнен на высоком методическом уровне с применением разнообразных и сложных методов оценки данных. В процессе выполнения диссертационного исследования автор опубликовал 17 научных работ, из них 8 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Полученные результаты многократно представлялись на конференциях и конгрессах российского и международного уровней. Фактический материал и его интерпретация изложены подробно и последовательно, автореферат иллюстрирован 6 рисунками и 1 таблицей. Выводы полностью отражают результаты исследования и отвечают на поставленные задачи.

Работа выполнена на высоком квалификационном уровне, к содержанию и оформлению автореферата замечаний нет.

Основываясь на анализе представленного на отзыв автореферата, могу заключить, что диссертационное исследование Денисенко Ольги Анатольевны «Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе ишемической кардиомиопатии», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология является научно-квалификационной работой, соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология.

Даю согласие на сбор, хранение и передачу персональных данных.

Директор Института экспериментальной медицины
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
д-р мед. наук, профессор и
член-корреспондент РАН

Галагудза М.М.

«20» октября 2025 г.

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор и член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

Контакты: galagudza@almazovcentre.ru

Подпись <u>Галагудза М.М.</u> УДОСЛОВЕРЯЮ
Специалист отдела персонала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России <u>Мисеникова Т.В.</u>
« <u>22</u> » <u>октября</u> 20 <u>25</u> г.



**Отзыв на автореферат диссертации на тему
«Механизмы дисрегуляции субпопуляционного состава моноцитов и
эндотелиальных прогениторных клеток крови и костного мозга в патогенезе
ишемической кардиомиопатии»**

**Денисенко Ольги Анатольевны, представленной
на соискание ученой степени**

кандидата медицинских наук по специальностям

3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.22. Клеточная биология

Заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе Российской Федерации. Ишемическая болезнь сердца и ее клинические формы, в том числе ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), является наиболее распространенной патологией сердечно-сосудистой системы.

Механизмы развития ИКМП пока недостаточно изучены, вследствие чего отсутствуют целенаправленные лекарственные методы терапии, а уровень смертности среди пациентов остается высоким. Именно поэтому важность и прикладная ценность диссертации, направленной на исследование фенотипических свойств моноцитов и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), а также факторов, влияющих на их созревание и миграцию, у больных ишемической болезнью сердца, как с наличием, так и без ИКМП, очевидны, что позволяет надеяться на выявление перспективных подходов для диагностики и лечения данного заболевания.

Автореферат диссертации написан традиционно, содержит обоснование актуальности, четко сформулированные цель и задачи, отражает все этапы проведенного исследования и его результаты, характеристику научной новизны и практической значимости работы. Чтение автореферата создает целостное представление о диссертации.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Денисенко О. А. впервые описала нарушения субпопуляционного состава моноцитов в крови и костном мозге (недостаток классических моноцитов в крови и преобладание переходных форм моноцитов в миелоидной ткани), а также патологию процесса мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга в кровь на фоне повышения деструкции эндотелия (избыток десквамированных эндотелиоцитов в крови) у больных ишемической кардиомиопатией. Ею показано, что нарушения соотношения моноцитов различных иммунофенотипов и количества ЭПК в совокупности с анергией системы цитокинов, которые участвуют в процессах дифференцировки и миграции этих клеток, приводит к смещению баланса процессов обновления и повреждения эндотелия при ИКМП в сторону последних, как за счет усиленной деструкции эндотелиоцитов, так и за счет пониженной репарации эндотелия.

Соискатель выявил патогенетические факторы в развитии ИКМП: в крови определяющим фактором является деструкция эндотелия с недостаточным медиаторным ответом организма на гипоксию, тогда как слабая выраженность хронического воспаления и мобилизация поздних ЭПК в кровь менее значимы в

