



федеральное государственное бюджетное учреждение
**«Национальный медицинский
исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина»**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России)

Речкуновская ул., д. 15, Новосибирск, 630055
тел.: (383) 347 60 58, факс: (383) 332 24 37
e-mail: mail@meshalkin.ru; [http:// www.meshalkin.ru](http://www.meshalkin.ru)

ОКПО 01966756; ОГРН 1025403647213
ИНН/КПП 5408106348/540801001

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации
д-мн, профессор, член-корр. РАН

А.М. Чернявский



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Стельмашенко Ангелины Игоревны на тему «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы

Выбор эффективных методов диагностики и подбор адекватной терапии пациентов с ишемической кардиомиопатией остаются актуальными проблемами кардиологии и кардиохирургии. На протяжении последних лет ведется активный поиск прогностических маркеров повторного прогрессирующего ремоделирования сердца, ассоциированного с неблагоприятным исходом хирургического лечения пациентов. На данный момент доказано наличие положительной связи между степенью фиброза и интенсивностью воспаления у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Воспаление сопутствует ишемической кардиомиопатии до 75% случаев и является одним из основных неблагоприятных прогностических факторов. Однако неизученным остается роль внеклеточного матрикса сердца в развитии и прогрессировании ишемической кардиомиопатии, а также профиль цитокинов, продуцируемых клеточными и внеклеточными компонентами сердца. Исходя из этого, выявление маркеров морфологической реструктуризации миокарда может стать новым методом прогноза неблагоприятных послеоперационных исходов и подбора оптимального вида терапии пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертация Стельмашенко А.И. выполнена по плану НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). Тема диссертационного исследования, его цель и задачи соответствуют современному направлению медицинской науки и практики. Исследования проведены с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Протокол №7981 от 16.12.2019 г.).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Стельмашенко А.И. в своей диссертационной работе впервые провела сравнительную оценку пациентов с ишемической болезнью сердца с кардиомиопатией и без нее, в ходе чего были показаны однонаправленные, но выраженные в разной степени морфологические изменения кардиомиоцитов и стромы миокарда, перинуклеарного отека кардиомиоцитов и капиллярной васкуляризации миокарда. Также были показаны различия структурного состава внеклеточного матрикса миокарда: у пациентов с ишемической кардиомиопатией в матриксе было продемонстрировано преобладание коллаген III типа над коллагеном I типа и увеличение плотности CD90⁺ фибробластов.

Впервые были сопоставлены данные иммунофенотипирования моноцитов крови и результаты иммунофлуоресцентного анализа биоптатов миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией и без нее, в ходе чего была выявлена отрицательная взаимосвязь между количеством CD68⁺CD206⁺ клеток (M₂-макрофагов) и количеством классических CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов в крови.

Впервые был описан цитокиновый профиль миокарда пациентов с ишемической кардиомиопатией и без нее, и определена группа цитокинов с наибольшей интрамиокардиальной концентрацией (интерлейкин-6, интерлейкин -8, онкоген, связанный с ростом опухоли, моноцитарный хемотаксический протеин-1). При сравнении цитокинового профиля пациентов двух групп, было показано трехкратное снижение интрамиокардиальной концентрации лиганда Fractalkine-3 у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Таким образом, в работе Стельмашенко А.И. получены новые данные о состоянии внеклеточного матрикса миокарда, о его взаимосвязи с иммунными клетками, в частности, тканевыми макрофагами сердца. Оценка цитокинового профиля миокарда дала основания для выделения пула новых потенциальных предикторов прогрессирующего ремоделирования и неблагоприятного послеоперационного прогноза у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Значимость для медицинской науки и практики результатов диссертационной работы

Научно-практическая ценность исследования определяется методичным подходом к изучаемой научной задаче в виде клинического когортного проспективного исследования результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной и неосложненной ишемической кардиомиопатией в сочетании с наблюдательным когортным исследованием особенностей патогенеза данного заболевания. Анализ и обобщение результатов диссертационной работы Стельмашенко А.И. с применением современных методов исследования позволил получить новые данные о состоянии внеклеточного матрикса миокарда, его взаимосвязи с клеточным компонентом и циркулирующими иммунными клетками, а оценка цитокинового профиля миокарда дала возможность рассмотреть потенциально новые предикторы неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией в ткани.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Результаты исследования вносят новый вклад в понимание механизма прогрессирующего ремоделирования сердца, а также патогенеза ишемической болезни сердца и ишемической кардиомиопатии.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

Диссертационное исследование Стельмашенко А.И. выполнено на высоком научно-методическом уровне. Базами для научно-исследовательских работ послужили: кафедра морфологии и общей патологии и Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Центр иммунологии и клеточных биотехнологий «Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта».

В ходе работы был исследован достаточный объем клинического материала: интраоперационные биопсии от 27 пациентов с ишемической кардиомиопатией и от 6 пациентов с ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии, периферическая венозная кровь от 9 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной и неосложненной кардиомиопатией. Пациенты с ишемической кардиомиопатией, представляющие основную группу ($n = 18$), были подразделены на 2 подгруппы в зависимости от вида ремоделирования левого желудочка: 13 пациентов с обратным ремоделированием (благоприятный исход хирургического лечения) и 5 пациентов с прогрессирующим ремоделированием (неблагоприятный исход).

Результаты диссертации получены при помощи широкого спектра современных методов (гистологические, иммуногистохимические, метод проточной цитофлуориметрии и мультиплексный иммуноферментный анализ). Достаточный объем клинического материала, дизайн исследования и применяемые методы статистического анализа позволяют определить достоверность полученных результатов. Обоснованность выводов, практических рекомендаций, заключений и

основных положений не вызывает сомнения и подтверждается результатами исследования.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 – в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Стельмашенко А.И. написана в классическом стиле, изложена грамотным, научным, литературным языком на 149 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы, включающего 144 источника. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 17 таблицами.

Во введении обоснована актуальность проведенного исследования, обозначены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна работы, практическая и теоретическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов автора. Цель работы сформулирована корректно. Задачи соответствуют поставленной цели работы, что формирует представление о целостности исследования.

В главе «Обзор литературы» описаны актуальные сведения по теме диссертационного исследования. Обзор литературных данных представляет информацию об эпидемиологии ишемической кардиомиопатии, о существующих методах лечения данного заболевания и патогенезе постинфарктного ремоделирования сердца. Приводятся современные представления об основном факторе, отягощающем течение ишемической кардиомиопатии – воспалении в сердце; о механизмах влияния воспаления и состояния внеклеточного матрикса сердца на постинфарктное ремоделирование сердца. Литературные данные подкреплены наглядными рисунками и схемами. В работе проанализировано достаточный объем отечественных и иностранных источников.

В главе «Материал и методы исследования» хорошо прослеживается структура и дизайн исследования. Изложена клиническая характеристика обследованных пациентов, подробно описан материал исследования. Используемые методы соответствуют мировому уровню исследований, адекватны поставленным целям и задачам.

В главе «Результаты» представлены 5 подразделами, в которых приводится подробное описание полученных в исследовании данных. Результаты описываются в виде 17 таблиц и микрофотографий препаратов с иммуногистохимической и иммунофлуоресцентной окраской.

«Обсуждение результатов» выделено отдельной главой, в которой дается интерпретация полученных результатов в соответствии с современными данными литературы. Опираясь на собственные результаты и данные литературы, автор представил в этой главе основные доказательства положений, выносимых на защиту. Умозаключения наглядно подкреплены схемами патогенеза ишемической болезни сердца и патогенеза ишемической кардиомиопатии, а также приведено схематичное

представление факторов, участвующих в прогрессирующем ремоделировании левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

В работе выделено заключение, обобщающее полученные результаты.

Выводы и основные положения сформулированы лаконично, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе

Основные научные положения и выводы диссертации Стельмашенко А.И. могут быть использованы в практической работе профильных кардиохирургических учреждений, а также в учебном процессе высших учебных заведений при подготовке обучающихся по программам специалитета в разделах практических занятий, затрагивающих вопросы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца, в частности.

Результаты работы могут быть учтены при разработке методических рекомендаций для практического здравоохранения по направлению патогенеза ишемической болезни сердца и ишемической кардиомиопатии. Теоретические основы диссертации можно рекомендовать к использованию в учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей специалистов по сердечно-сосудистой хирургии.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

1. В главе «Результаты исследований» наличие микрофотографий иммуногистохимических исследований миокарда с различными антителами несомненно бы увеличило наглядность полученных результатов.
2. Отсутствует обоснование выбора порогового значения и описание градаций «силы» при корреляционном анализе результатов исследований.
3. Текст нуждается в дополнительной технической проверке и корректуре.
4. Список литературы не приведен к единообразию.

Замечания не носят принципиальный характер.

Заключение

Диссертационная работа Стельмашенко Ангелины Игоревны «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. «Клеточная биология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи поиска предикторов неблагоприятных исходов

хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией, имеющей существенное значение для клеточной биологии и патологической физиологии. Диссертация полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв на диссертацию Стельмашенко А.И. «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией» обсужден и одобрен на заседании Экспертного совета протокол № 23 от 17 октября 2023 г.

Председатель Экспертного совета,
директор института высшего и
дополнительного профессионального
образования д.м.н.

17.10.23

С.А.Альсов

Заведующий Лабораторией
экспериментальной хирургии
и морфологии института
экспериментальной биологии и медицины
к.б.н.

17, 10, 2023

Д.С.Сергеевичев

Подписи сотрудников ФГБУ «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина» Минздрава
России

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»

к.фил.н.

А.А.Сергеевичева

17, октября 2023 г.



Приложение
к письму ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
от 07.09 2023 № 2-250-026
«О согласии организации выступить
в качестве ведущей»

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

в аттестационное дело Стельмашенко Ангелины Игоревны

Диссертация на тему «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя организации	Чернявский Александр Михайлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание заместителя руководителя организации	Романов Александр Борисович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора по научной работе
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Сергеевичев Давид Сергеевич, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и морфологии института экспериментальной биологии и медицины, кандидат биологических наук

Адрес ведущей организации

индекс	630055
объект	ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
город	Новосибирск
улица	Улица Речкуновская
дом	15
телефон	8 (383) 347 60 58
e-mail	mail@meshalkin.ru
Web-сайт	https://meshalkin.ru/

Ведущая организация подтверждает, что согласно требованию п. 24 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842:

1. соискатель учёной степени, научные руководитель и научный консультант не работают в ведущей организации;
2. в ведущей организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель учёной степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет:

1. Cellular electrophysiological effects of botulinum toxin a on neonatal rat cardiomyocytes and on cardiomyocytes derived from human-induced pluripotent stem cells//Nizamieva A., Frolova Sh., Slotvitsky M., Kovalenko S., Tsvelaya V., Nikitina A., Sergeevichev D., Agladze K.//Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2023. Т. 396. № 3. С. 513-524.
2. Цитокиновый профиль и содержание метаболитических гормонов у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне избыточной массы тела /Стрюкова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 175. № 1. С. 107-111.
3. Effect of volatile anesthetics on myocardial infarction after coronary artery surgery: a post hoc analysis of a randomized trial /Zangrillo A., Belletti A., Monaco F., Scandroglio A.M., Lembo R., Ruggeri L., Landoni G., Lomivorotov V.V., Ponomarev D.N., Chernyavskiy A.M., Pasyuga V.V., Gazivoda G., Nigro Neto C., Bezerra F.J.L., Likhvantsev V.V., Kuzovlev A., Bradic N., Lozovskiy A., Lei C., Bukamal N.A.R. et al. // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2022. V. 36. № 8. P. 2454-2462.
4. Оптимизация протокола децеллюляризации соединительнотканых матриц ксеногенного происхождения для лечения сердечно-сосудистых заболеваний// Чепелева Е.В., Васильева М.Б., Кузнецова Е.В., Сергеевичев Д.С.//Гены и Клетки. 2022. Т. 17. № 3. С. 253.
5. Факторы риска неблагоприятного исхода трансплантации сердца при транспортировке донорского органа из отдаленных регионов / Фомичев А.В., Доронин Д.В., Жульков М.О., Агаева Х.А., Чернявский А.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022. Т. 24. № 5. С. 41.
6. Роль кардиоспецифических маркеров и инструментальных методов исследования в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Фишер Е.В., Лосик Д.В., Михеенко И.Л., Никитин Н.А., Минин С.М., Белобородов В.В., Романов А.Б.// Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. № 57. С. 22-23.
7. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда и динамика качества жизни больных ишемической болезнью сердца различных возрастных категорий / Клинова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Непомнящих В.А., Хабаров Д.В., Ломиворотов В.Н., Альсов С.А., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. //Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 5-6. С. 24-30.
8. Разработка и апробация применения перфузионной офэкт в комбинации с даларгиновой пробой для выявления жизнеспособного миокарда у постинфарктных больных / Буховец И.Л., Васильцева О.Я., Лишманов Ю.Б., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Ивановская Е.А., Чернявский А.М., Усов В.Ю. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 3. С. 48-54.
9. Сравнительная эффективность и безопасность биатриальной и левопредсердной абляции в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий при сопутствующем аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца / Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л., Чернявский А.М. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. Т. 36. № 2. С. 107-114.
10. Diagnosis of myocardial infarction after noncardiac surgery: results of a national survey in Russia / Lomivorotov V.V., Kozlov I.A. // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2020.
11. Myectomy versus alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / Bogachev-Prokophiev A.V., Astapov D.A., Zalesov A.S., Budagaev S.A., Sharifulin R.M., Zheleznev S.I., Kashtanov M.G., Idov E.M., Afanasyev A.V. // InterActive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2020. V. 31. № 2. P. 158-165.
12. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ischemia randomized clinical trial / Reynolds H.R., Newman J.D., Berger J., Hochman J.S., Shaw L.J., Min J.K., Spertus J.A.,

Chaitman B.R., Berman D.S., Picard M.H., Kwong R.Y., Bairey-Merz C.N., Cyr D.D., Lopes R.D., O'Brien S.M., Lopez-Sendon J.L., Held C., Szwed H., Senior R., Elghamaz A. et al. // JAMA Cardiology. 2020. V. 5. № 7. P. 773-786.

Генеральный директор
д-р мед. наук, профессор



А.М. Чернявский