

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Стельмашенко Ангелины Игоревны на тему: «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.22. Клеточная биология.

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время, среди причин инвалидизации и смертности населения и в индустриальных странах, и в Российской Федерации, сердечно-сосудистые заболевания сохраняют своё печальное доминирование. Среди данной группы патологий, наибольшее значение имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС). Современная медикаментозная терапия и широкое использование инвазивных технологий, позволяющих обеспечить эффективную реваскуляризацию миокарда после коронарных катастроф, обеспечили снижение смертности от ИМ - грозного осложнения ИБС. Эти успехи обострили актуальность совершенствования подходов для коррекции уже постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и предупреждения развития хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Разработанные техники хирургической реконструкции позволяют восстановить оптимальную геометрию желудочков у таких пациентов. В настоящее время, в сочетании с коронарным шунтированием эти операции является наиболее эффективным и радикальным методом лечения ишемической кардиомиопатии. Однако в диссертации совершенно справедливо отмечается, что у целого ряда пациентов, в отдалённом послеоперационном периоде, происходит возврат анатомических и гемодинамических параметров сердца к дооперационным значениям. Диссертант совершенно справедливо отмечает, что причиной этого является

общее состояние сердечной мышцы. В настоящее время предложен ряд методов позволяющих оценить наличие сократительного резерва, как прогностического фактора восстановления функциональной состоятельности сердца. Признаётся, что эффективность восстановления сердца после хирургической коррекции зависит от паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в сердечной мышце конкретного пациента. Изучение особенности этих взаимоотношений и их сопряженности с ремоделированием сердца при ишемической кардиомиопатии, с достаточно высокой вероятностью, позволяет надеяться на разработку новых прогностических критериев позволяющих повысить эффективность хирургических вмешательств при данной патологии.

Учитывая социальную значимость прогнозирования исходов ремоделирования сердца после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии, исследование предпринятое Ангелиной Игоревной, несомненно, актуально и своевременно.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы определяется тем, что проведено сравнительное исследование интраоперационных биоптатов сердца и крови пациентов с хронической ИБС при отсутствии и наличии кардиомиопатией. Показано, что миокард пациентов при кардиомиопатии характеризуется большей удельной площадью капилляров и выраженным присутствием воспалительного инфильтрата. Установлено, что инфильтрат этих пациентов отличается большим содержанием CD68⁺- и CD3⁺ клеток, а также значительным преобладанием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, моноцитарного хемотаксического протеина, онкогена, связанного с ростом опухоли).

При исследовании межклеточного матрикса установлено, что он при клинически-значимых проявлениях кардиомиопатии характеризуется

преобладающим содержанием коллагена III типа, тогда как при отсутствии кардиомиопатии преобладает коллагена I типа.

Проведён анализ результатов проточной цитофлуориметрии моноцитов крови и данных иммунофлуоресцентного анализа биоптатов миокарда при наличии и отсутствии ишемической кардиомиопатии. Эти исследования позволили выявить взаимосвязь между состоянием межклеточного матрикса и присутствием в миокарде иммунокомпетентных клеток.

Из числа провоспалительных цитокинов, предложен ряд новых предикторов неблагоприятного послеоперационного ремоделирования сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией. В их числе - интерлейкин-8, онкоген, связанный с ростом опухоли, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, фактор, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками.

Практическая ценность работы

Практическая значимость проведённого исследования представляется достаточно высокой и определяется новыми данными раскрывающими развитие процесса послеоперационного ремоделирования сердца.

Показано, что направленность послеоперационного ремоделирование миокарда зависит от состояния межклеточного матрикса, определяемого собственными и циркулирующими иммунными клетками. Предложено рассматривать преобладание в миокарде макрофагов -2-типа и коллагена III типа, а также высокое содержание провоспалительных цитокинов (IL-5, IL-6, IL-8 и MCP-1) как перспективных маркёров прогнозирования результатов коррекции ишемической кардиомиопатии.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России для студентов, обучающихся по специальностям 30.05.01 Медицинская биохимия, 30.05.02 Медицинская биофизика и 30.05.03 Медицинская кибернетика в разделе “Патология сердечно-сосудистой системы”.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов приведенных в работе А.И. Стельмашенко не вызывает сомнений. Все они получены с применением самых современных иммуногистохимических и морфометрических методов исследования. Фенотипирование клеточного состава исследуемых образцов проводили используя методы проточной цитофлуориметрии и иммунофлуоресцентного анализа. Цитокиновый профиль образцов исследовали методом мультиплексного анализа. Обработка полученных данных проведена с применением корректных методов статистического анализа. Представленные в диссертации результаты достаточно полно опубликованы в изданиях рекомендованных ВАК и в материалах профильных конференций. Сделанные соискателем выводы обоснованы полученными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Общая оценка работы, замечания по оформлению

Диссертационная работа Ангелины Игоревны выстроена в традиционном стиле и включает введения, 4-е главы (обзор литературы, материал и методы, результаты и обсуждение результатов), заключение, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста. Фактический материал представлен на 35 рисунках и в 17 таблицах. Список литературы включает 144 источников, из них 50 отечественных и 94 зарубежных публикаций.

Диссертация изложена научным языком, диссертант прекрасно владеет современной терминологией. Гистологические микрофотографии хорошего качества, таблицы наглядны и показательны.

В разделе «**Введение**» приведены основные положения, касающиеся актуальности тематики проведённого исследования, сформулированы цель и задачи, а также определены новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В этом же разделе представлены положения, выносимые на защиту, и отражено личное участие автора в выполнении работы, заключающееся в

изучении научной литературы, проведении пробоподготовки биологических образцов, выполнении исследований, статистической обработке и анализе их результатов. Автором подготовлены доклады, тезисы и статьи по теме диссертации.

Глава **«Обзор литературы»** включает 26 страниц и начинается с эпидемиологии ишемической кардиомиопатии и патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Приводятся современные представления о факторах, отягощающих течение ишемической кардиомиопатии, о механизмах влияния воспаления и состояния внеклеточного матрикса сердца на постинфарктное ремоделирование сердца. Автор проанализировал большое количество источников, опираясь на которые, аргументирует необходимость изучения в совокупности воспаления, состояния внеклеточного матрикса и цитокинового профиля миокарда, как факторов, увеличивающих риск неблагоприятного ремоделирования сердца.

В главе **«Материал и методы»** приводится клиническая характеристика пациентов включённых в данное исследование. Описывается используемый биологический материал и его получение. Представлена информация об основных этапах работы, применяемых методах исследования, содержится перечень используемого оборудования и реактивов, указаны методы статистической обработки результатов.

В работе использованы современные гистологические, иммуногистохимические и морфометрические методы, а также данные проточной цитофлуориметрии и мультиплексного иммуноферментного анализов. Использованные методы соответствуют современному уровню, описаны достаточно подробно, адекватны поставленным цели и задачам

Глава **«Результаты»** включает несколько подразделов, отражающих фактические результаты исследования, которые представлены в 14 таблицах, а также на 26 рисунках содержащих графический материал и фотографий препаратов. Представлены данные, отражающие гетерогенность межклеточного матрикса и клеточного состава образцов миокарда пациентов с

хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от отсутствия или наличия кардиомиопатии. Доказывается сопряженность структуры межклеточного матрикса с присутствием иммунокомпетентных клеток их выработкой провоспалительных цитокинов.

В главе «**Обсуждение результатов**» проведен анализ полученных результатов в соответствии с современными данными литературы. Опираясь на собственные результаты и данные литературы, автор обосновывает основные доказательства положений, вынесенных на защиту. Обнаруженные структурные особенности миокарда вписаны в схемы патогенеза ишемической болезни сердца без и при развитии ишемической кардиомиопатии, а также патогенеза постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

В «**Заключении**» Ангелина Игоревна подводит итог своего исследования, представляет обобщённый результат обсуждения полученных данных и отмечает их научно-практическую значимость для развития персонализированного подхода. Констатируется положение, что в качестве маркёров прогностических критериев неблагоприятного исхода хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией можно использовать маркёры воспалительного процесса как фактора определяющего состояние межклеточного матрикса и его клеточную инфильтрацию.

Выводы соответствуют поставленным задачам и обоснованы результатами проведенных исследований.

Текст автореферата в полной мере отражает содержание работы и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Замечания по оформлению диссертационной работы

При знакомстве с диссертацией обнаружены недочеты в представлении иллюстративного материала и таблиц:

1. В тексте работы нет ссылки на рис. 6, 8 (ст.65,68),10 (ст. 70), 13-15 (ст.75), 20-24 (ст.80), 29 (ст.91) и рис.30 (ст.108).
3. В сквозной нумерации пропущен рис.25.

4. Нет ссылки на таб.6, 8 (ст.71,75).

У меня не возникло принципиальных возражений по сути проведенного исследования, но есть ряд вопросов уточняющего характера:

1. Есть ли специфика в представительстве макрофагов в разных отделах сердца?

2. Отмечено (ст. 41), что поиск предикторов ведется более 15 лет. Какие есть обнадеживающие примеры этого поиска?

3. Указано (ст. 57 и 58), что биоптат помещали в пробирку. Помещали фрагмент ткани или изолированные клетки? Если работали с фрагментом, то вероятно, его клетки будут находится в состоянии гипоксии, что сказывается на их секреторной активности ?

4. На ст.106 указано, что площадь фиброзной ткани преобладает в группе с обратным ремоделированием. Почему это сочетается с хорошим исходом, ведь фиброз это плохо?

5. Как диссертант относится в данным о фенотипической пластичности макрофагов выражающейся в возможности их перехода между 1и 2 фенотипами?

6. В научной новизне отмечается, что результаты получены впервые. Почему нет патентов на изобретение?

7. Насколько доступны предложенные предикторы для анализа и использования в практическом здравоохранении?

Заключение

Таким образом, диссертация Стельмашенко Ангелины Игоревны на тему: «Молекулярные, клеточные и тканевые маркеры неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной задачи поиска предикторов неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией,

имеющей важное значение для клеточной биологии и патологической физиологии. Диссертация Стельмашенко Ангелины Игоревны полностью соответствует критериям п. 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 соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики
Научно-исследовательского института
кардиологии - филиала Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»


подпись

Афанасьев
Сергей
Александрович
30.10.23

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-
tomsk.ru

Подпись



заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская





подпись

30.10.2023

дата

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Стельмашенко Ангелины Игоревны
«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.

Фамилия, Имя, Отчество	Афанасьев Сергей Александрович	
Год рождения; гражданство	1957; РФ	
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	д-р мед наук (3.3.3.)	
Учёное звание	профессор	
Основное место работы		
Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томский НИМЦ	
Структурное подразделение	Научно-исследовательский институт кардиологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики	
Должность	Заведующий лабораторией	
Почтовый индекс, адрес организации, веб-сайт, телефон адрес электронной почты	Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67, www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru	
Список основных работ:		
1	Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Эпматов О.Р., Степанов И.В., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Попов С.В. / Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование) // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - Т. 78. - № 2. - С. 151-159.	
2	Лебедева А.И., Гареев Е.М., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Муслимов С.А., Попов С.В. / Аллогенный биоматериал - ингибитор фиброза в ишемически поврежденном миокарде // Медицинская иммунология. - 2023. - Т. 25. - № 2. - С. 301-308.	
3	Лебедева А.И., Муслимов С.А., Афанасьев С.А., Гареев Е.М. / Стимуляция регенераторного потенциала ишемически поврежденного миокарда в хронической стадии аллогенным биоматериалом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2022. - № 6. - С. 58-65.	
4	Kondrat'eva D.S., Budnikova O. V., Afanasiev S. A., Akhmedov S. H., Popov S. V./ Role of the glycemic level on in the functional state of the myocardium in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus // European Heart Journal. - 2021. - V. 42. - № Supplement 1. - P. 3293.	
5	Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Сондуев Э.Л., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. / Экспрессия гена β 1-адренорецептора (ADRB1) в миокарде больных хронической сердечной недостаточностью // Генетика. - 2021. - Т. 57. - № 11. - С.	

	1297-1305.
6	Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А. / Роль генов фосфоламбана (PLN), триадина (TRDN) и джунктина (ASPH) в развитии сократительной дисфункции миокарда // Генетика. - 2021. - Т. 57. - № 5. - С. 508-515.
7	Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А. / Влияние аурикулярной электрической вагусной стимуляции на биомаркеры воспаления и риска кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с тяжелой формой левожелудочковой дисфункцией ишемического и неишемического генеза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20. - № S1. - С. 64.
8	Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Попов С.В. / Сопряженность сократительной активности миокарда и уровня окислительного стресса у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. - 2019. - № 2. - С. 197-203.
9	Влияние аллогенного биоматериала на ремоделирование рубца в подострой стадии инфаркта миокарда / Лебедева А.И., Муслимов С.А., Шангина О.Р., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Попов С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т. 21. - № S. - С. 166.
10	Лебедева А.И., Муслимов С.А., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. / Роль макрофагов в регенерации мышечных тканей, индуцированных аллогенным биоматериалом // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. - 13. - № 2-2 (22). - С. 849-851.

Официальный оппонент:
 заведующий лабораторией
 молекулярно-клеточной патологии
 и генодиагностики
 НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
 доктор медицинских наук, профессор



Сергей Александрович Афанасьев

Сведения верны.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
 кандидат биологических наук



Ирина Юрьевна Хитринская

« 07 » сентября 2023г.



Печать: