

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Александры Энхэевны Гомбожаповой посвящена исследованию актуального вопроса кардиологии – развитию воспалительного процесса после острого инфаркта миокарда, его связью с постинфарктной восстановительной регенерацией и ремоделированием сердца. Изучаемая проблема в течение многих лет сохраняет высокое социальное значение в связи с высокими показателями смертности и инвалидизации больных, перенесших инфаркт миокарда. Безусловно, при своевременной диагностике, проведении адекватной терапии и профилактики, количество неблагоприятных исходов значительно снижается, однако, по-прежнему важной задачей современной кардиологии является поиск новых мишеней для регуляции воспалительного и восстановительного ответа с целью улучшения исхода и качества жизни пациентов, переживших инфаркт миокарда. В течение последних лет широко исследуется взаимосвязь рекрутирования различных субпопуляций моноцитов/макрофагов в зону инфаркта с клиническим течением заболевания и развитием последующих осложнений. Между тем, такие свойства моноцитов/макрофагов как гетерогенность и пластичность, а также динамичное течение инфаркта миокарда затрудняет исследование ответа этих клеток на острую ишемию миокарда. В связи с вышесказанным, диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов» носит актуальный характер.

Диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, приоритету научно-технологического развития – переходу к

персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования состоит в получении данных об экспрессии скавенджер-рецептора стабилина-1 сердечными макрофагами в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и в интактном миокарде. Эти результаты представляют собой абсолютную новизну. Обратная взаимосвязь между интенсивностью экспрессии макрофагами стабилина-1 со степенью фиброза и между представительством стаблин-1⁺/α-SMA⁻ макрофагов со степенью постинфарктного ремоделирования миокарда также была впервые обнаружена в представленной работе. Помимо этого, была выявлена субпопуляция фибробластоподобных стаблин-1⁺/α-SMA⁺ клеток, что может свидетельствовать о возможности клеточной трансдифференцировки и являться косвенным проявлением пластичности макрофагов. Новыми являются данные о динамике распределения макрофагов, экспрессирующих маркеры CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стаблин-1 в течение восстановительной регенерации миокарда после инфаркта. Было показано, что CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стаблин-1⁺ макрофагальная инфильтрация миокарда сохраняется на поздних сроках инфаркта миокарда. При этом ее интенсивность изменяется в зоне инфаркта, в периинфарктной зоне и в интактном миокарде.

Новизну представляют полученные в исследовании данные об изменении представительства макрофагов, экспрессирующих исследуемые маркеры, при разрыве миокарда и развитии аневризмы левого желудочка, при повторном инфаркте и реваскуляризации миокарда. В данном исследовании впервые разработан и применен протокол для изучения макрофагальной инфильтрации у больных инфарктом миокарда.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации является высокой. Цели и задачи диссертационной работы соответствуют заявленной теме. Исследование проведено на высоком методическом уровне. Об обоснованности и достоверности результатов диссертационной работы

свидетельствует соответствие дизайна исследования поставленным в работе целям и задачам, применение современных методов исследования, использование адекватных методов статистической обработки, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных.

Достоверность выводов диссертационной работы подтверждается достаточной по количеству выборкой исследуемого материала.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов

Ценность исследования для науки и практической деятельности заключается в обосновании и практическом применении полученных результатов. Диссертация Гомбожаповой Александры Энхэевны является научно-квалификационной работой, в которой решена научно-практическая задача по изучению макрофагальной инфильтрации миокарда у больных инфарктом миокарда.

В работе получены новые знания о временной динамике, локализации, фенотипической характеристике сердечных макрофагов у больных с фатальным течением инфаркта миокарда. В результате исследования выявлена экспрессия скавенджер-рецептора стабиллина-1 сердечными макрофагами в регенераторную фазу инфаркта. При этом продемонстрирована локализация этих макрофагов и их взаимосвязь с процессом фиброза и постинфарктного ремоделирования. Важную научную значимость этим результатам придает возможность развития на их основе новых направлений для поиска молекулярных мишеней, направленных на коррекцию постинфарктного воспалительного и профибротического ответа. Безусловно, полученные данные вносят вклад в понимание механизмов патогенеза инфаркта миокарда и его осложнений.

Разработанный в исследовании протокол позволил определить фенотипы сердечных макрофагов, которые могут быть прицельно использованы в качестве дальнейшего изучения, в том числе как мишени для регуляции воспалительной реакции, протекающей при инфаркте миокарда и его конкретных осложнениях в эксперименте.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты и выводы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а

также применяются в научно-исследовательских протоколах по изучению системного моноцитарно-макрофагального ответа на острую ишемию миокарда у больных инфарктом миокарда на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ и НИ ТГУ. Помимо этого, результаты работы могут быть использованы в научно-практической и образовательной работе на кафедрах кардиологии, патологической анатомии, патологической физиологии учреждений высшего медицинского образования, биомедицинских лабораториях.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Материалы работы могут быть использованы в учебных курсах преподавания таких дисциплин как «Кардиология», «Патологическая анатомия», «Патологическая физиология» для студентов в учреждениях высшего медицинского образования, а также могут дополнять учебные курсы в рамках последиplomного образования – ординатуры/аспирантуры. Материалы работы могут быть использованы в образовательных программах магистратуры по биомедицинским технологиям, в том числе в программе магистратуры НИ ТГУ, реализуемой на базе лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины.

Личный вклад соискателя. Личный вклад автора заключался в изучении и анализе литературы по теме диссертационной работы; в планировании исследования; формировании и статистическом анализе базы данных. Автор проводил иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование образцов миокарда больных, включенных в исследование. Помимо этого, личное участие автора заключалось в написании тезисов, научных статей, в подготовке патента; в выступлениях с докладами на всероссийских и международных конгрессах.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа представлена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований), содержит заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст диссертационного исследования иллюстрирован 39 таблицами и 52 рисунками. Список литературы включает 203 источника: 6 источников отечественной литературы и 197 - зарубежной.

«Введение» отражает актуальность изучаемой проблемы, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности результатов,

апробация работы, внедрение результатов в практику, публикации результатов исследования и личное участие автора. Цель сформулирована четко. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Обращает на себя внимание сформулированная гипотеза исследования, которая предполагает, что у пациентов с фатальным течением инфаркта миокарда I типа субпопуляции сердечных макрофагов не только отличаются различными параметрами, но и связаны с характеристиками пациентов.

Обзор литературы содержит актуальные сведения по изучаемой тематике. Основываясь на данных современных литературных источников, представлена информация о молекулярно-клеточных основах постинфарктной регенерации миокарда, происхождении, функции и гетерогенности макрофагов, месте моноцитов и макрофагов в регенерации миокарда. В заключении обзора подчеркивается идея о том, что фенотип макрофага может выступать как терапевтическая мишень.

Вторая глава «Материал и методы исследования» демонстрирует дизайн исследования. Автор детально описывает применяемые при выполнении диссертационной работы методы исследования. В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от инфаркта миокарда I типа (n=41) в разные сроки от начала заболевания (первые сутки-28 сутки). Важно отметить, что все группы больных были сравнимы по возрасту, полу и наличию факторов риска ишемической болезни сердца. Забор фрагментов миокарда проводился из зоны инфаркта, периинфарктной зоны и зоны, отдаленной от инфаркта. Осуществлялось гистопатологическое, иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование образцов миокарда.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» автор дает подробное описание динамики макрофагальной инфильтрации миокарда умерших больных в разные сроки инфаркта миокарда, интенсивности и фенотипической характеристики макрофагальной инфильтрации миокарда в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта. Определенный интерес представляет выявленная автором фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов. В заключительной части данной главы представлена взаимосвязь субпопуляций сердечных макрофагов с клинико-anamnestическими и патоморфологическими характеристиками больных фатальным инфарктом миокарда I типа.

В четвертой главе «Обсуждение результатов собственных исследований» автор сопоставляет полученные результаты собственного исследования и существующие

данные современной литературы по тематике диссертационного исследования. Значительный интерес представляет обсуждаемая автором концепция, свидетельствующая о разной роли макрофагов в развитии постинфарктного ремоделирования сердца в зависимости от их местоположения. Также определенное внимание заслуживает изучение автором макрофагальной оси «сердце-почка» в рамках патогенеза постинфарктного ремоделирования.

В разделе «Заключение» в кратком виде приводится изложенная в диссертации научная информация. Все поставленные задачи исследования решены, цель работы достигнута. Выводы подтверждают глубину знаний соискателя по исследуемой проблеме.

Автореферат полностью соответствует содержанию работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, имеются несколько вопросов дискуссионного характера:

1. Насколько возможно экстраполировать результаты, полученные в ходе исследования образцов миокарда умерших пациентов, на прижизненную лабораторную диагностику?
2. Известно, что одним из главных биологически активных веществ, продуцируемых макрофагом, является интерлейкин 1. Насколько целесообразным с Вашей точки зрения является изучение этого показателя, либо других цитокинов?
3. Как Вы полагаете, какие именно фармакологические подходы к регулированию постинфарктного ремоделирования можно разработать с учетом полученных Вами результатов?

Заключение

Диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по изучению макрофагальной инфильтрации миокарда у больных инфарктом миокарда, имеющей значение для развития кардиологии и биомедицины.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 20.03.2021)),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бернс Светлана Александровна

«18» ноября 2021г.

Сведения об официальном оппоненте:

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, e-mail: gnicrpt@gnicrpt.ru, тел.: +7(495)6238636).

Подпись доктора медицинских наук

Бернс Светланы Александровны удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

к.м.н.



Поддубская Е.А.