

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**»

(ФГБНУ НИИМЧ)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – зам. директора по экономическим
и правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия

e-mail: morfolhum@mail.ru; www.morfolhum.ru

Р/сч. 40501810845252000079 БИК 044525988; ГУ Банка России по ЦФО//УФК по г. Москве;
Л/сч. 20736136910; Номер казначейского счета 032146430000000017300; БИК ТОФК 004525988; Номер
единого казначейского счета 40102810545370000003; ИНН 7727038641/ КПП 772701001

УТВЕРЖДАЮ



Директор ФГБНУ «НИИ морфологии человека»
доктор медицинских наук, профессор

Л.М. Михалева

«12» апреля 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» о научно-практической ценности диссертации **Веревкина Александра Александровича** на тему «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика миокарда при отторжении сердечного трансплантата», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.008.01 при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Трансплантация сердца – наиболее эффективный метод лечения пациентов в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Острое и хроническое отторжение пересаженного сердца развивается у всех реципиентов и существенно ограничивает их выживаемость. Чтобы оптимизировать иммуносупрессивную терапию, диагностика отторжения пересаженного сердца должна быть максимально своевременной и точной.

Морфологическая и иммуногистохимическая оценка реакции отторжения на основе материала эндомиокардиальных биопсий может служить золотым стандартом диагностики отторжения. При этом результаты иммуногистохимической реакции помимо визуальной качественной оценки в соответствии с критериями Международного общества трансплантации сердца и лёгких требуют дополнительной объективизации на основе количественных методов морфометрии. Особый интерес представляет объективная интерпретация баланса между клеточным и гуморальным компонентами реакции отторжения.

Учитывая сказанное, актуальность работы А.А. Веревкина, посвященной объективной морфо- и иммуногистохимической оценке отторжения пересаженного сердца, не вызывает сомнений.

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

В процессе выполнения диссертационной работы разработаны алгоритмы компьютерного морфометрического анализа изображений, позволяющих получить количественную характеристику эндомиокардиальных биоптатов, в частности, число клеток, площадь патологических изменений, выраженность иммуногистохимической реакции.

В работе дана детальная количественная иммунофенотипическая характеристика клеточных коопераций, образующих воспалительный инфильтрат в миокарде пересаженного сердца при его отторжении. Установлено, что при всех формах отторжения в клеточной популяции преобладают Т-лимфоциты, однако по мере возрастания тяжести отторжения их относительное содержание уменьшается, а доля В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов увеличивается.

Установлена связь между интенсивностью повреждения миокарда пересаженного сердца и экспрессией молекулы клеточной адгезии CD31. Показано, что повышение тяжести отторжения сопровождается снижением

экспрессии CD31 даже при отсутствии морфологических признаков васкулита, что говорит об эндотелиальной дисфункции. Отражением этой дисфункции служат стеатоз кардиомиоцитов и кровоизлияния в строму миокарда.

С помощью корреляционно-регрессионного анализа выявлена высокая прямая зависимость выраженности фиброза в миокарде пересаженного сердца от величины экспрессии рецептора комплемента CD21. На основании этих данных выдвинуто предположение о том, что данное явление может быть связано с увеличением продолжительности жизни В-лимфоцитов, вырабатывающих факторы роста фибробластов.

Установлено, что повышение экспрессии плазменных компонентов комплемента C3 и C4 в миокарде пересаженного сопровождается возрастанием интенсивности некроза как при антитело-опосредованном, так и при клеточном отторжении. Этому явлению дано объяснение с позиции активации системы комплемента, следствием которой служит повреждение кровеносных сосудов и кардиомиоцитов, морфологически выражающееся некротическими изменениями.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки

Работа А.А. Веревкина выполнена в рамках комплексной НИР кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на тему «Паренхиматозно-стромальные взаимодействия и межклеточные кооперации в реакциях воспаления и отторжения трансплантата» (регистрационный номер АААА-А18-118110890085-6).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Используемые в работе методические подходы адекватны поставленным цели и задачам исследования. Для решения

поставленных задач автором использован комплекс объективных современных методов исследования: гистологические, гистохимические и иммуногистохимические, а также метод компьютерной морфометрии. Статистическая обработка данных проведена адекватно их качественно-количественным характеристикам. Сформулированные автором выводы достоверны, логически следуют из фактических результатов, полученных в ходе исследования, и отражают их в полном объеме. Автореферат и публикации полностью отражают основные положения диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру, написана хорошим литературным языком, иллюстрирована качественными фотографиями и графиками.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Материалы диссертации доложены на 4 всероссийских и международных конференциях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Фундаментальность результатов диссертационного исследования состоит том, что они расширяют представление о клеточных кооперациях, лежащих в основе различных форм и степеней тяжести отторжения, а также во взаимосвязи системы комплемента и молекул клеточной адгезии с патоморфологическими признаками повреждения сердечной мышцы.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в возможности применения выявленных количественных критериев отторжения пересаженного сердца, а также алгоритмов компьютерного морфометрического анализа в повседневной практике патологоанатомических отделений, что позволит увеличить качество эндомикардиальной биопсийной диагностики.

Результаты работы использованы в педагогическом процессе на

кафедрах патологической анатомии и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также внедрены в практическую деятельность патологоанатомического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (обе – г. Краснодар), а также морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Теоретическое значение результатов диссертационного исследования состоит в уточнении патогенеза и морфогенеза различных форм и степеней тяжести отторжения пересаженного сердца. Эти результаты можно использовать в образовательном процессе как в рамках фундаментальных дисциплин, таких как патологическая анатомия, патологическая физиология или иммунология, так и при подготовке врачей-патологоанатомов, кардиохирургов и кардиологов.

Алгоритм компьютерной морфометрии, предложенный автором работы, позволит увеличить точность эндомиокардиальной биопсийной диагностики отторжения пересаженного сердца и скорректировать иммуносупрессивную терапию для реципиентов.

Вопросы и замечания к работе

Глава 3 несколько перегружена графиками, отражающими технический аспект работы – статистическую проверку вариационных рядов на характер распределения. Микрофотографии срезов, окрашенных суданом III, имеют недостаточно хорошую цветопередачу. Указанные замечания не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку рецензируемой работы.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Чем можно объяснить меньшую выраженность кровоизлияний при тяжелом клеточном отторжении по сравнению с умеренным?
- 2) Представляется ли возможным установить взаимосвязь между экспрессией компонентов комплемента C3d и C4d и рецептором комплемента CD21? И если да, будет ли такая связь иметь значение для повышения точности диагностики отторжения?

Заключение

Диссертационная работа А.А. Веревкина «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика миокарда при отторжении сердечного трансплантата» (научный руководитель – д.б.н. профессор Славинский А.А., научный консультант – д.м.н. доцент Космачева Е.Д.), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: дана объективная количественная характеристика клеточных коопераций, иммунофенотипических и патоморфологических изменений в миокарде при отторжении сердечного трансплантата. Результаты диссертационного исследования имеют существенное научно-практическое значение для патологической анатомии, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа А.А. Веревкина соответствует требованиям п.9-14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, от 28.08.2017 г. № 1024, 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Веревкин Александр Александрович, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Веревкина

Александра Александровича был обсужден и получил общую положительную оценку на заседании межлабораторной конференции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (протокол № 7 от 29.03.2021 г.).

Научный руководитель
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.02 – патологическая анатомия, член-корреспондент РАН,
профессор

Кактурский Лев Владимирович

Подпись руки Кактурского Льва Владимировича заверяю

Начальник Отдела кадров
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
морфологии человека»



М.С. Кравченко

117418, г. Москва,
ул. Цурюпы, д. 3,
8 (499)120-80-65
morfolhum@mail.ru
morfolhum.ru

В диссертационный совет Д 208.008.01

При ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1)
В аттестационное дело Веревкина Александра Александровича
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование ведущей организации	Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Сокращенное наименование: ФГБНУ НИИМЧ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Михалёва Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ НИИМЧ
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Безуглова Татьяна Васильевна, заместитель директора ФГБНУ НИИМЧ по научной работе, кандидат биологических наук
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание и должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Кактурский Лев Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИМЧ,

Адрес ведущей организации

Индекс	117418
Объект	ФГБНУ НИИМЧ
Город	Москва
Улица	ул. Цюрупы
Дом	3
Телефон	8 (499)120-80-65
e-mail	morfolhum@mail.ru
Web-сайт	http://morfolhum.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Работы сотрудников ведущей организации по теме диссертации:

1. Рогов К.А., Кактурский Л.В., Михайлова Л.П. К вопросу о гистогенезе миксомы сердца // Архив патологии. 2018. Т. 80. № 3. С. 3-10.
2. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В., Канарейцева Т.Д., Стефаненко Н.И., Бурцев В.И., Семененко Н.А. Воспаление и сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 1. С. 23-27.
3. Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Курилина Э.В., Комлев А.Е. Синдром Такоубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). Архив патологии. 2021;83(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/patol2021830115>

4. Пауков В.С., Кактурский Л.В. Болезни сердечно-сосудистой системы // Патологическая анатомия: Национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В.Зайратьянц. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Глава 4. – С.155–211.
5. Серова М.В., Полтавская М.Г., Гармаш Ю.Ю., Иванова Д.А., Першина Е.С., Зюзя Ю.Р., Сазонова Ю.С., Лукин М.Ю., Самойленко И.В., Уянаева М.А., Сыркин А.Л., Мелконян Г.Г. Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 11. С. 63-68.
6. Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Комелькова М.В., Лапшин М.С., Сарапульцев А.П., Лазуко С.С., Кужель О.П., Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Соотношение физической усталости и морфофункционального состояния миокарда при экспериментальном хроническом стрессе // Доклады Академии наук. 2019. Т. 485. № 2. С. 247-250.
7. Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В. Патоморфологические изменения предсердно-желудочкового узла проводящей системы сердца человека при инфекционных заболеваниях // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 1 (21). С. 30-34.
8. Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г. Морфофункциональные параллели изменений проводящей системы сердца и рабочего миокарда при инфекционном эндокардите и генерализованном туберкулезе на фоне наркомании и вич-инфекции // Анналы аритмологии. 2017. Т. 14. № 2. С. 81-89.
9. Мозгалёва Н.В., Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В., Колесников Л.Л., Тишкевич О.А. Патоморфологические изменения правой ножки пучка Гиса проводящей системы сердца человека при инфекционных заболеваниях // Морфологические ведомости. 2015. № 2. С. 65-70.

Директор ФГБНУ НИИМЧ
доктор медицинских наук, профессор

Л.М. Михалёва

05.03.2021 г.

