

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Кливера Евгения Эдуардовича на диссертацию Веревкина Александра Александровича на тему «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика миокарда при отторжении сердечного трансплантата», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Диссертация А.А. Веревкина посвящена важной проблеме – количественной характеристике изменений в сердечной мышце при различных формах отторжения пересаженного сердца. Поскольку трансплантация сердца – единственный эффективный способ лечения пациентов в терминальной стадии сердечной недостаточности, проблема ранней диагностики отторжения сердечного трансплантата является чрезвычайно актуальной. Своевременная и точная верификация процесса отторжения позволит скорректировать иммуносупрессивную терапию и предотвратить таким образом потерю трансплантата.

Стандартом диагностики отторжения пересаженного сердца служит эндомиокардиальная биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием образцов, результаты которого оценивают визуально. Для верификации диагноза используют рекомендации Международного общества трансплантации сердца и лёгких, которые не предполагают использование количественных объективных критериев. Особенно вышесказанное относится к антитело-опосредованной и смешанной формам отторжения. Одним из возможных вариантов объективизации анализа эндомиокардиальных биоптатов служит использование компьютерной морфометрии, которая позволила бы получить количественную характеристику иммуновоспалительной реакции в сердечной мышце.

Учитывая вышесказанное, актуальность диссертации А.А. Веревкина не вызывает сомнений, поскольку данное исследование направлено на поиск новых критериев смешанного клеточно-гуморального отторжения, а также уточнения количественных критериев антитело-опосредованного отторжения наряду с разработкой алгоритма компьютерной морфометрии.

Степень обоснованности научных положений и выводов, достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений и выводов достигается достаточным объёмом исследуемого материала, а также современными и адекватными поставленным задачам методами исследования. Результаты исследования иллюстрированы большим количеством микрофотографий, рисунков и таблиц.

Научная обоснованность положений и выводов, сформулированных в диссертации, также обуславливается корректным и всеобъемлющим статистическим анализом фактического материала: критерий Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения, критерий Крамера-Уэлча для проверки достоверности различий выборочных средних, а также линейный корреляционный анализ.

Автором предложен протокол компьютерного морфометрического анализа, валидация которого достигается исключительно большим количеством измерений.

Результаты, полученные автором, можно рассматривать как достоверные и значимые. Выводы логично и закономерно вытекают из содержания работы.

Научная новизна исследования

Автором установлено, что наиболее ранним признаком начинающегося клеточного отторжения пересаженного сердца является снижение экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии CD31 в сочетании с появлением стеатоза кардиомиоцитов.

Используя предложенные автором алгоритмы компьютерного морфометрического анализа, получены новые количественные данные о клеточном составе воспалительного инфильтрата в миокарде, характеризующие форму и степень тяжести отторжения сердечного трансплантата.

В исследовании впервые установлено, что возрастание экспрессии рецептора комплемента CD21 сопровождается увеличением интенсивности фиброза в миокарде сердечного трансплантата, что может быть использовано в качестве предиктора развития хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца.

Также на большой выборке эндомиокардиальных биоптатов с использованием корреляционно-регрессионного анализа впервые показано, что повышение экспрессии плазменных компонентов комплемента C3d и C4d, отражающее активацию системы комплемента, предшествует возрастанию интенсивности некроза в миокарде пересаженного сердца как при антитело-опосредованном, так и при клеточном отторжении.

Значимость для науки и практики

Научные результаты можно использовать в образовательном процессе при изучении патологической анатомии, патологической физиологии и иммунологии, а также при подготовке врачей-патологоанатомов и кардиологов. Внедрение результатов в повседневную работу патологоанатомических отделений позволит повысить точность эндомикардиальной биопсийной диагностики отторжения пересаженного сердца. Количественная характеристика клеточных элементов инфильтрата или выраженности патоморфологических изменений в миокарде, получаемая с помощью предложенных автором алгоритмов компьютерного морфометрического анализа, может быть в дальнейшем использована для уточнения критериев диагностики отторжения пересаженного сердца.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена по традиционному плану, имеет объем 138 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения полученных результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 18 таблиц и 58 рисунков. Список использованных литературных источников содержит 224 работы, из них – 35 отечественных авторов, а 189 - зарубежных.

Цель исследования, сформулированная автором, - охарактеризовать патоморфологические и иммунофенотипические изменения в миокарде при различных формах отторжения пересаженного сердца с применением компьютерной морфометрии для количественного анализа эндомикардиальных биоптатов.

В главе 1 диссертации представлен аналитический обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Приводится описание существующих критериев патоморфологической диагностики отторжения пересаженного сердца, излагаются основные нерешенные вопросы, в частности, вопрос уточнения критериев диагностики антитело-опосредованного или смешанного отторжения. Дополнительно излагается описание патоморфологических находок в сердечной мышце, напрямую не связанных с реакцией отторжения и требующих с последней тщательной дифференциальной диагностики. В резюме к главе обосновывается необходимость диссертационного исследования.

Во второй главе приводится описание материала и методов исследования. В частности, дана детальная характеристика материала исследования, описаны критерии включения и исключения пациентов, а также кратность проведения

эндомиокардиальной биопсии. Достаточно подробно изложены как классические методы гистологического исследования, так и иммуногистохимический метод, а также методы статистической обработки, полностью соответствующие характеру проводимых исследований. Дано подробное описание разрабатываемых автором алгоритмов компьютерного морфометрического анализа с указанием используемого программного обеспечения.

Глава 3 объемом 45 страниц содержит описание полученных результатов. Глава состоит из шести основных разделов.

В разделах 1 и 6 главы 3 приведены результаты статистической проверки вариационных рядов на характер распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, а также определение корреляционных взаимоотношений между разными выборочными значениями в одних группах пациентов. Результаты проверки иллюстрированы таблицей, а также гистограммами с нанесением кривой Гаусса.

В разделах 3-5 приводится непосредственное описание результатов гистологических и иммуногистохимических исследований, а также компьютерной морфометрии, из которых можно сделать представление о выраженности патоморфологических изменений в сердечной мышце, а также о качественном и количественном составе воспалительного инфильтрата.

Все результаты исследований снабжены качественным иллюстративным материалом – микрофотографиями, графиками и таблицами. К положительным моментам работы также можно отнести наличие резюме в конце главы 3, делающего результаты более доступными для понимания.

В главе «Обсуждение результатов исследования» приводится анализ полученных результатов, а также сопоставление выявленных закономерностей с имеющимися в литературе данными. Это позволило сформулировать положения, выносимые на защиту и выводы, основанные на комплексном анализе качественных и количественных патоморфологических и иммунофенотипических изменений в миокарде при отторжении трансплантированного сердца, что обуславливает ценность и новизну исследования А.А. Веревкина.

В заключение, содержащим анализ и обобщение полученных в работе результатов автор подводит итоги диссертационного исследования и обозначает перспективные направления дальнейшей разработки темы исследования.

Полученные результаты позволили автору сформулировать шесть выводов, которые соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее содержание.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, 4 из которых - в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию работы А.А. Веревкина нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы: Отмечалась ли в вашем исследовании экспрессия CD21 на поверхности других, отличных от В-лимфоцитов, клеток? Если да, оценивали ли вы каким-то образом?

1. Целесообразно ли, на ваш взгляд, использовать уровень экспрессии CD31 для дифференциальной диагностики раннего и позднего ишемического повреждения и «классической» реакции клеточного отторжения
2. Чем можно объяснить уменьшение доли Т-лимфоцитов в клеточных кооперациях воспалительного инфильтрата при повышении тяжести отторжения?

Предлагаемые вопросы не умаляют достоинства выполненного диссертационного исследования и носят дискуссионный характер.

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Александра Александровича Веревкина «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика миокарда при отторжении сердечного трансплантата», выполненное под руководством д.б.н., профессора А.А. Славинского при научном консультировании д.м.н., доцента Космачёвой Е.Д., является завершённой научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи - охарактеризовать патоморфологические и иммунофенотипические изменения в миокарде при различных формах отторжения пересаженного сердца с применением компьютерной морфометрии для количественного анализа эндомиокардиальных биоптатов, что имеет существенное значение для патологической анатомии.

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 28.08.2017г. №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.

Заведующий патологоанатомическим отделением
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук по специальности
14.03.02 – патологическая анатомия,
Евгений Эдуардович Кливер

Адрес учреждения:
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15
Телефон: 8 (383)347-60-99
mail@meshalkin.ru, http://meshalkin.ru/
«01» апреля 2021 года

Подпись Кливера Евгения Эдуардовича
заверяю, заместитель директора Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по
научной работе, д.м.н.



Романов Александр Борисович

СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте по диссертации
Веревкина Александра Александровича
на тему «Патоморфологическая и иммунофенотипическая
характеристика миокарда при отторжении сердечного трансплантата»

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность), адрес места работы, адрес электронной почты, телефон	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Кливер Евгений Эдуардович	1968, РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,	Доктор медицинских наук 14.03.02 – патологическая анатомия	-	1. Мурашов И.С., Волков А.М., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Чернявский А.М., Никитюк Д.Б., Лушникова Е.Л. Иммуногистохимические особенности различных типов нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 7. С. 114-119.

		<p>патологоанатомическое отделение; заведующий отделением; 630055 г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15; +7(383)3476099, kliver_68@mail.ru</p>		<p>2. Волков А.М., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Савченко С.В., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Рагино Ю.И., Чернявский А.М. Изменение содержания матричных металлопротеиназ и их тканевая экспрессия в атеросклеротических бляшках разных типов // Кардиология. 2018. Т. 58. № 10. С. 12-18.</p> <p>3. Мурашов И.С., Волков А.М., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Савченко С.В., Ключкова С.В., Лушникова Е.Л. Иммуногистохимические фенотипы стабильных и нестабильных окклюзирующих атеросклеротических бляшек коронарных артерий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165. № 6. С. 762-767.</p> <p>4. Кливер Е.Э., Мурашов И.С., Волков А.М., Кливер Е.Н., Доронин Д.В. Трансплантация сердца у больной с первичной злокачественной опухолью миокарда // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. №1. С. 77-81.</p> <p>5. Мурашов И.С., Кливер В.Е., Агеева Т.А., Волков А.М., Кливер Е.Э.</p>
--	--	---	--	--

					Недифференцированная плеоморфная саркома правого предсердия в грудном возрасте // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. Т. 24. № 2. С. 119-123.
--	--	--	--	--	--

Согласен на обработку персональных данных.

Официальный оппонент

Евгений Эдуардович Кливер



Подпись Кливера Е.Э. заверяю

Начальник отдела кадров

Жайылова Н.М.

« 26 » 2021 год

