

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Сорокиной Ирины Васильевны на диссертацию Ламанова Алексея Николаевича на тему «Морфологические изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия и 1.5.22 – клеточная биология.

Актуальность темы исследования

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) является серьезным вызовом мировому медицинскому сообществу в связи с высокой контагиозностью, тяжелыми осложнениями и высокими показателями летальности. Кроме того, у большого количества пациентов после перенесенной инфекции (COVID-19) наблюдаются клинические проявления, так называемый «постковидный синдром». Несмотря на частое развитие характерных для новой коронавирусной инфекции легочных осложнений, отмечено также поражение различных органов и систем, чаще всего – сердца.

На современном этапе изучения COVID-19 считается, что именно генерализованное поражение микроциркуляторного русла с развитием выраженной эндотелиальной дисфункции, является ведущим механизмом поражения сердца. Патогенный процесс усугубляется прогрессирующей гипоксией, коагулопатией и выраженной интоксикацией, поэтому при выборе стратегий лечения особое внимание следует уделять возникающим нарушениям кровообращения. Многие авторы считают, что наряду с поражением органов дыхания, важнейшим звеном патогенеза COVID-19 является развитие именно генерализованного поражения микроциркуляторного русла и связанный с ним эндотелиит.

Сложившиеся представления об особой роли эндотелия в развитии патологических процессов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 свидетельствуют об актуальности дальнейших исследований в этом направлении. В связи с выше изложенным, диссертационная работа А.Н. Ламанова, посвященная

исследованию морфологических изменений эндотелия кровеносных капилляров миокарда при COVID-19, является актуальной и значимой.

Для понимания особенностей патогенеза поражения сердца при COVID-19 и развития осложнений важное значение имеет выявленная А.Н. Ламановым клеточная локализация SARS-CoV-2 в миокарде. Для исследования этого вопроса, соискателем проведено комплексное морфологическое исследование на тканевом, ультраструктурном и молекулярно-биологическом уровне. Особое значение при этом имеет использование электронной микроскопии, выполненной с учетом соблюдения критериев морфогенеза вируса для корректной интерпретации цитоплазматических структур и вирусных частиц.

Таким образом, актуальность данной работы, целью которой явилось изучение патоморфологических изменений и молекулярных биомаркеров эндотелия кровеносных сосудов миокарда, а также ультраструктурной организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при тяжелых формах COVID-19, не вызывает сомнений. В ней хорошо различимы как теоретические, так и прикладные аспекты, связанные с дальнейшим использованием полученных данных.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

А.Н. Ламановым проведен анализ морфологических признаков, характеризующих развитие дисфункции левого желудочка сердца при тяжелых формах COVID-19. Они выражаются в остром расстройстве кровообращения мышцы сердца, формировании острых очаговых повреждений миокарда, десквамации и пролиферации эндотелия кровеносных сосудов миокарда а также снижении экспрессии маркеров мембранных белков клеточной адгезии CD31 и CD34.

Автором впервые проведено сравнение морфологических признаков инфицирования вирусом SARS-CoV-2 эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда, выполненное на аутопсийном материале пациентов с COVID-19, с литературными данными, полученными на культуре клеток Vero E6 при их трансфекции вирусом. Кроме того, А.Н. Ламановым впервые описаны особенности

перестройки инфицированных вирусом SARS-CoV-2 эндотелиоцитов с образованием характерных ультраструктурных изменений в виде возрастания объемной плотности мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, рибосом, комплекса Гольджи и липидных включений, наличие в цитоплазме эндотелиоцитов ЭР с застежкой-молнией (zippered endoplasmic reticulum), двухмембранных структур), одномембранных вакуолей с вирусными частицами, наличия электронноплотного материала в цистернах комплекса Гольджи. Важным результатом при выполнении исследования явились новые данные о вовлечении внутриклеточных мембран эндотелиоцитов капилляров в перестройку везикулярного аппарата с образованием двухмембранных везикул из эндоплазматического ретикулума для обеспечения синтеза вирусной РНК при COVID-19.

Таким образом, научная новизна диссертационного исследования А.Н. Ламанова не вызывает сомнений, полученные результаты вносят существенный вклад в понимание гистологических и биомолекулярных механизмов развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Результаты исследования позволили сформулировать 5 выводов о структурных изменениях эндотелия кровеносных капилляров миокарда и дать 3 практические рекомендации, включающие в себя как возможность применения полученных результатов в теоретическом, так и практическом аспектах. Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на научно-практических конференциях различного уровня.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В основу диссертационного исследования А.Н. Ламанова положен комплексный анализ данных, полученных при проведении секционного исследования 73 пациентов умерших от новой коронавирусной инфекции в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1» в период 2020-2021 гг.

В работе продемонстрирован обобщенный теоретический анализ современных представлений по изученной научной проблеме, выбраны адекватные

задачам исследования общенаучные и специальные методы, проведена корректная статистическая обработка полученных результатов. Результаты и выводы, представленные в диссертационной работе, обоснованы и достоверны. Дизайн исследования понятен и логичен. Автором использованы современные методы морфологического, электронно-микроскопического и молекулярно-биологического исследования с использованием стандартизированного оборудования.

Таким образом, результаты работы А.Н. Ламанова, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, следует признать достоверными.

Анализ содержания диссертационной работы

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, главы обзора литературы, главы материала и методов исследования, а также главы в которой представлены результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстрационного материала. Работа А.Н. Ламанова иллюстрирована 3 таблицами и 27 фотографиями. Структура работы в полной мере соответствует ее содержанию. Построение глав соответствует поставленным в работе задачам. Все поставленные в работе задачи полностью выполнены. При этом используемые методологические приемы не являлись самоцелью, а были звеньями взаимосвязанных изысканий автора, направленных на решение поставленных задач.

Диссертантом показано хорошее знание современной литературы по данной проблеме и умение ею пользоваться. Список литературы содержит 370 источника, 289 из которых представлены иностранными авторами. С одной стороны, текст работы не перегружен ссылками на многочисленных авторов, с другой – достаточно полно охвачены новейшие данные, которые гармонично увязаны с классическими представлениями по изучаемой теме.

Первая глава диссертации – «Обзор литературы» в полной мере отражает современное состояние вопроса о степени разработанности темы. В этой главе кратко, но содержательно изложены современные данные литературы по

эпидемиологии новой коронавирусной инфекции, патогенез COVID-19, а также морфологические особенности сердца.

Во второй главе – «Материалы и методы» изложены сведения об исследуемых группах (основной и контрольной групп), а также дано описание методов морфологического исследования, морфометрического и статистического анализа. Наряду с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, автор использовал окраску по Пикро-Маллори в модификации Д.Д. Зербино (1989) для селективного выявления фибрина.

В третьей главе – «Результаты собственных исследований» представлены данные полученные автором при выполнении исследования. Автором проведен клинико-морфологический анализ снижения сократительной способности миокарда левого желудочка сердца при COVID-19. Это стало возможным при изучении материалов медицинских карт пациентов, умерших от COVID-19. Патоморфологическое исследование миокарда, выполнено автором с использованием световой и поляризационной микроскопии. Все разделы третьей главы иллюстрированы микрофотографиями хорошего качества. На электроннограммах информативно представлены ультраструктурные изменения эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда левого желудочка сердца. Кроме того, в этой главе содержатся сведения о выявленных молекулярно-биологических изменениях с использованием эндотелиальных факторов.

В «Заключении» диссертации обстоятельно обсуждаются полученные результаты в соответствии с имеющимися данными литературы по рассматриваемому вопросу.

Диссертация написана хорошим литературным языком, ее материалы изложены доходчиво, грамотность текста в хорошем состоянии.

Выводы диссертационной работы А.Н. Ламанова сформулированы конкретно, они соответствуют поставленным цели и задачам, обоснованы имеющимися результатами, логично вытекают из них и не вызывают вопросов. Диссертационная работа является завершенным исследованием, поставленные задачи успешно решены автором.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационного исследования автором лично проводился анализ современных данных литературы по теме исследования, сбор материала, морфометрия и анализ статистической обработки материала. Автором также проводилась подготовка научных докладов, статейного материала и написание диссертации.

Практическая значимость результатов диссертации

Результаты, полученные при диссертационном исследовании А.Н. Ламанова целесообразно применять при интерпретации результатов микроскопического и иммуногистохимического исследований, в практической работе патологоанатомических отделений ЛПУ и судебно-гистологических лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы для выявления патоморфологических изменений миокарда и повреждений эндотелия кровеносных капилляров мышцы сердца в случаях COVID-19. Полученные новые знания о патоморфологических, ультраструктурных и молекулярно-биологических особенностях эндотелия кровеносных капилляров миокарда при инфицировании SARS-CoV-2 могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии и кафедрах гистологии с курсом эмбриологии медицинских вузов страны.

Недостатки и замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе у меня нет. Однако при прочтении у меня возникло 5 вопросов, не снижающих ее теоретическую и практическую значимость, на которые прошу ответить в порядке научной дискуссии:

1. В какие сроки после манифестации клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у пациентов наступал летальный исход?
2. С чем связано такое выраженное снижение экспрессии CD-31 и CD-34?
3. Какой патогенный фактор при COVID-19 является ведущим для развития эндотелиальной дисфункции?

4. С чем Вы связываете преимущественное поражение вирусом SARS-CoV-2 эндотелия, а не кардиомиоцитов?
5. Какое значение для практического использования имеют результаты выполненной Вами работы?

Кроме того, в тексте диссертации замечены отдельные опечатки и единичные орфографические ошибки, что не снижает, общего положительного впечатления от диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Алексея Николаевича Ламанова «Морфологические изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при COVID-19», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 Патологическая анатомия и 1.5.22 Клеточная биология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Савченко Сергея Владимировича и доктора медицинских наук, Айзиковича Бориса Исаевича, представляет собой законченное научное исследование, в котором содержится решение научной задачи – изучение патоморфологических изменений и молекулярных биомаркеров эндотелия кровеносных сосудов миокарда, а также ультраструктурной организации эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при тяжелых формах COVID-19, сопровождающихся эндотелиальной недостаточностью, приводящей к снижению сократительной способности левого желудочка сердца, как одного из летальных осложнений при новой коронавирусной инфекции. Исследование имеет существенное значение для патологической анатомии и клеточной биологии, как в фундаментальном, так и в практическом отношении. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в рецензируемых научных изданиях научно-квалификационная работа Ламанова Алексея Николаевича соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановления Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013г. №842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия и 1.5.22 – клеточная биология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук

(специальность 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология,

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология),

ведущий научный сотрудник Лаборатории

фармакологических исследований Отдела медицинской химии

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Сорокина Ирина Васильевна

Дата отзыва: «24» октября 2024 г.

Адрес: 630090, г. Новосибирск,

проспект Академика Лаврентьева, дом 9

Тел.: 8 (383) 330-36-63

e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Ничего не подписывайте

Сорокина И.В.
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ

ННОХ СО РАН

ПАНЬШИНА С.С.

24.10.2024

