

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

доктор мед. наук, доцент

Е.С. Куликов

2024



02.11.2024 № 40  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ламанова Алексея Николаевича на тему «Морфологические изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при COVID-19», кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки)

**Актуальность проблемы.** Всемирная организация здравоохранения на основании результатов многочисленных исследований провела оценку общего количества смертельных случаев прямо или косвенно связанных с пандемией COVID-19 в 2020 и 2021 годах, при этом количественный показатель летальности составил около 15 миллионов человек. Это позволило ВОЗ обозначить инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, как пандемия века.

Развивающиеся генерализованные микроциркуляторные расстройства при COVID-19 связаны с повреждением эндотелия стали определять, как SARS-CoV-2 - ассоциированную эндотелиальную дисфункцию, которая может быть вызвана как специфическим вирусным действием, так и цитокиновым

штормом, которые проявляются эндотелиитом и синдромом гиперкоагуляции с формированием тромботической микроангиопатии лёгких, миокарда, головного мозга, почек и других органов. Таким образом, мультидисциплинарное изучение COVID-19 позволило установить, что развитие этого инфекционного заболевания ограничивается не только поражением легких, но и других органов и систем организма, среди которых чаще встречается острое повреждение сердца.

Во многих публикациях, начиная с 2020 года у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 были описаны клинически наблюдаемые кардиальные симптомы, ассоциированные с острым повреждением сердца, которые варьировали от полного отсутствия у пациентов каких-либо изменений, при наличии повышенного уровня тропонина и изменений на ЭКГ и УЗИ, до острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти.

Одним из важных механизмов, приводящих к развитию острого повреждения сердца при тяжелых формах COVID-19 с летальным исходом, можно отнести расстройства микроциркуляции и эндотелиальную недостаточность. В настоящее время в данных литературы не в полной мере отражено морфологическое обоснование инфицирования эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда и формирование структурных изменений эндотелиоцитов.

Как следует из представленных данных, диссертация Алексея Николаевича Ламанова посвященная изучению гистологических, ультраструктурных и молекулярно-биологических изменений эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда при тяжёлых формах COVID-19, является актуальной и востребованной для медицинской науки и практики.

Следует отметить, что диссертационная работа А.Н. Ламанова была выполнена в соответствии с утверждённым направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России. Диссертация А.Н. Ламанова изложена на 142 страницах машинописного



текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований с их обсуждением, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 3 таблицами и 27 рисунками. Библиография представлена 370 источниками, из которых 289 – в зарубежных изданиях.

Восприятие работы облегчает иллюстрационный материал. Полученные данные представлены микрофотографиями высокого качества, графиками и таблицами, а также грамотно обсуждаются с использованием данных современной литературы по изучаемой проблеме.

В главе 1 «Обзор литературы» представлены общие сведения о новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и её патогенезе, отражены имеющиеся данные об особенностях гистологических и ультраструктурных особенностях миокарда и эндотелия, описаны современные возможности иммуногистохимического исследования белков-маркеров кровеносных сосудов, изложены современные представления о патоморфологических изменениях миокарда и эндотелия при COVID-19, а также представлены клинико-лабораторные изменения у пациентов при развитии тяжёлых форм COVID-19.

В главе «Материалы и методы» дана кратко, но содержательно, общая характеристика материала и используемых в работе методов исследования. Из данных главы следует, что материалами для диссертационного исследования послужили образцы миокарда полученные при патологоанатомических вскрытиях умерших в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» Контрольную группу составили образцы миокарда умерших от внезапной коронарной смерти, полученные при проведении судебно-медицинских экспертиз трупов в Болотнинском районном отделении и в танатологическом отделе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы» (ГБУЗ НСО «НОКБ СМЭ»).

Для комплексного исследования сократительной способности мышцы сердца левого желудочка автором была проведена оценка клинико-лабораторных данных у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 по данным историй болезни. А.Н. Ламановым были использованы морфологические методы, включающие в себя световую и поляризационную микроскопию миокарда, а также иммуногистохимическое исследование и электронную микроскопию эндотелиоцитов кровеносных капилляров мышцы сердца.

Согласно данным представленным соискателем у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 при световой микроскопии миокарда были выявлены острые расстройств кровообращения, очаговые кровоизлияния, отек, десквамация и пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, а также острые очаговые повреждения миокарда и липофусциноз кардиомиоцитов. При исследовании в поляризованном свете острые очаговые повреждения были представлены контрактурами I, II и III степени, очаговым миоцитоллизисом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов.

При иммуногистохимическом исследовании было установлено достоверное снижение экспрессии маркеров мембранных белков клеточной адгезии CD31 и CD34.

При электронной микроскопии А.Н. Ламановым были выявлены морфологические признаки инфицирования эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда вирусом SARS-CoV-2, что характеризовалось обнаружением вирусных частиц внутри клетки, как в двумембранных структурах, так и в одномембранных клеточных вакуолях, а также располагающихся внеклеточно – в просвете кровеносных капилляров и в перикапиллярных пространствах. Инфицирование эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда вирусом SARS-CoV-2 сопровождалось перестройкой клеток, которая характеризовалась возрастанием объёмной плотности мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, рибосом, комплекса Гольджи и липидных включений, образованием в цитоплазме эндотелиоцитов эндоплазматического ретикулума с застёжкой-молнией



(zippered endoplasmic reticulum), двумембранных структур и одномембранных вакуолей с вирусными частицами.

В работе автором рационально применялся морфометрический метод, который был реализован с помощью программы ImageJ. При морфометрической оценке органелл, автор указывает на возрастание объёмной плотности аппарата Гольджи, рибосом, гранулярного эндоплазматического ретикулума в группе умерших от тяжелых форм COVID-19 по сравнению с контрольной группой, и снижение объёмной плотности аблюминальных кавеол и транспортных везикул. Объёмная плотность митохондрий, лизосом и люминальных кавеол статистически не изменена в группах. Кроме того, автор отмечает, что в основной группе появились капли липидов, которые отсутствовали в контрольной группе.

Полученные соискателем результаты подтверждаются корректным использованием методов морфологического и морфометрического исследования. Автор грамотно использовал статистический анализ.

Таким образом, А.Н. Ламановым был проведён глубокий клинικο-морфологический анализ полученных результатов с привлечением современных источников. Выводы в полной мере отражают содержание диссертационной работы, логично вытекают из полученных автором данных и соответствуют поставленным целям и задачам.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций.** Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается на корректно поставленной цели и задачах, применении адекватных, современных методов исследования и статистической обработки данных. Цель диссертационного исследования полностью отражает суть проведённых исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения. В своей работе А.Н. Ламанов использовал современный методологические подходы к планированию и выполнению комплексного

морфологического исследования. Несомненным достоинством данной работы является проведение исследования на достаточном количестве материала, полученного в ходе патологоанатомического исследования 73 трупов лиц, умерших от COVID-19. Все медицинские манипуляции с аутопсийным материалом были выполнены в полном соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Обоснованность полученных автором результатов и положений сравнивали сопоставлением с данными отечественных и зарубежных исследований.

**Научная новизна исследования и полученных результатов.** Научная новизна работы заключается в том, что А.Н. Ламановым впервые проведено сравнение выявленных при ультраструктурном анализе аутопсийного материала при COVID-19 морфологических признаков инфицирования эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда вирусом SARS-CoV-2 с представленными в литературе данными, основанными на изучении культуры клеток Vero E6 при их вирусном инфицировании.

Впервые описаны особенности перестройки эндотелиоцитов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, с образованием характерных ультраструктурных изменений в виде возрастания объёмной плотности мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, рибосом, комплекса Гольджи и липидных включений, наличия в цитоплазме эндотелиоцитов ЭР с застёжкой-молнией (zippered endoplasmic reticulum), двумембранных структур и одномембранных вакуолей с вирусными частицами, наличия электронноплотного материала в цистернах комплекса Гольджи. Приоритетными явились полученные новые данные о перестройке структуры внутриклеточной мембраны в цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров сердечной мышцы при COVID-19 и образовании двумембранных везикул из эндоплазматического ретикулума для обеспечения синтеза вирусной РНК при COVID-19.



**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Научная значимость диссертационной работы А.Н. Ламанова заключается в получении новых данных, расширяющих представление о повреждении эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при COVID-19 и их возможной роли в репликации вируса SARS-CoV-2.

Выявленные А.Н. Ламановым патоморфологические, ультраструктурные и молекулярно-биологические изменения эндотелиальных клеток капилляров сердечной мышцы позволяют обосновать развитие клинически наблюдаемых симптомов острого повреждения сердца при тяжелых формах COVID-19.

Полученные данные о морфологических признаках инфицирования эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда вирусом SARS-CoV-2, а также ультраструктурной перестройке клетки свидетельствуют о репликации вируса для обеспечения синтеза вирусной РНК при COVID-19.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Полученные А.Н. Ламановым данные о структурных изменениях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда являются морфологическим обоснованием развития острого повреждения сердца при тяжелых формах COVID-19 и могут быть положены в основу методических подходов для изучения механизмов развития сердечной недостаточности при новой коронавирусной инфекции. Они могут быть использованы в практической работе врачами патологоанатомами и врачами судебно-медицинскими экспертами при проведении аутопсий в случаях COVID-19, а также могут помочь при разработке врачами инфекционистами новых подходов в терапии тяжёлых форм 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, эмбриологии и цитологии медицинских вузов, а также

при подготовке клинических ординаторов и повышении квалификации врачей по специальности «Патологическая анатомия».

Результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования могут применяться в работе патологоанатомических отделений лечебно-профилактических учреждений и судебно-гистологических лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы для выявления патоморфологических изменений миокарда и повреждений эндотелия кровеносных капилляров мышцы сердца в случаях смерти от COVID-19.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ. Результаты апробированы на межрегиональных и международных научно-практических конференциях.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении учёных степеней, логично структурирован, полностью отражает содержание диссертации, все основные положения и выводы.

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Ламанова Алексея Николаевича на тему «Морфологические изменения эндотелия кровеносных капилляров миокарда при COVID-19», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Савченко Сергея Владимировича и доктора медицинских наук Айзиковича Бориса Исаевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – изучения патоморфологических изменений и молекулярных биомаркеров эндотелия кровеносных сосудов миокарда, а также ультраструктурной перестройки эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда при тяжелых формах COVID-19.



По актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полноте изложения материалов в печатных научных изданиях диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ламанов Алексей Николаевич, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия и 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры патологической анатомии и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12 от 21 октября 2024г).

Заведующий кафедрой

патологической анатомии

доктор медицинских наук

профессор

634050, г. Томск, Московский тракт, 2

тел.: 8(3822)901-101, доб. 1654

электронная почта: zavyalova.mv@ssmu.ru

Завьялова Марина Викторовна

Профессор кафедры гистологии,

эмбриологии и цитологии

доктор медицинских наук

доцент

634050, г. Томск, Московский тракт, 2

тел.: 8(3822)901-101, доб. 1931

электронная почта: S\_logvinov@mail.ru

Мустафина Лилия Рамильевна



*Подпись завьяловой*  
*М.Р. завьялова*  
*Профессор*  
*патологической анатомии*  
*Мустафина*  
*Л.Р. Мустафина*  
*доцент*  
*гистологии*  
*эмбриологии и цитологии*  
*21.10.2024*