

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Клиниковой Марины Геннадьевны
на диссертацию Кливера Владислава Евгеньевича на тему
«Патоморфологический анализ трансплантированного сердца при различных
сроках холодовой ишемии» на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.3.2 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования. Трансплантация сердца является ведущим методом лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, которая существенно улучшает прогноз и качество жизни пациентов. На современном этапе недостаток донорских сердец является главной проблемой, ограничивающей выполнение сердечных трансплантаций, что указывает на необходимость расширения критериев выбора донорских органов. Одним из таких критериев является длительность холодовой ишемии, то есть допустимого времени консервации донорского сердца. Однако в этом вопросе нет полной ясности ввиду недостаточности данных о морфофункциональном состоянии миокарда донорского сердца при различных временных периодах. Как следствие этого, отсутствуют современные данные об изменениях структуры миокарда, фундаментальных механизмах снижения сократительной способности сердечной мышцы в различные сроки, как перед трансплантацией сердца, так и после ее выполнения.

На сегодняшний день значительная часть научных исследований, посвященных изучению изменений в структуре кардиомиоцитов при различных интервалах холодовой ишемии миокарда, является недостаточной и основана преимущественно на экспериментальных данных. Все перечисленные факторы указывают на необходимость дальнейших исследований, поэтому тема диссертационной работы В.Е. Кливера, посвященная изучению патоморфологических особенностей донорского и пересаженного сердца при различной длительности холодовой ишемии трансплантата, научно обоснована и является одной из научных проблем, изучаемых в рамках специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации. В работе В.Е. Кливера обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением исследования, использованием комплексного подхода в изучении патоморфологических

особенностей донорского и пересаженного сердца при различной длительности холодовой ишемии трансплантата. В работе изучены 17 биоптатов миокарда левого предсердия донорского сердца (10 случаев с холодовой ишемией трансплантата менее 240 минут – 140 [140; 150] минут, и вторая группа — 7 случаев с холодовой ишемией трансплантата более 240 минут – 375 [245;375] минут); 270 эндомиокардиальных биоптатов из межжелудочковой перегородки у реципиентов с пересаженным сердцем. В клинической части диссертации проведен ретроспективный комплексный анализ 54 пациентов (реципиентов) с пересаженным сердцем.

Методическая часть диссертации включает использование комплексного патоморфологического анализа, клинико-функциональных исследований и статистического анализа. Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам работы. Достаточный объем клинических наблюдений, использование сертифицированного оборудования, применение современных методов патоморфологического анализа биоматериала, адекватная статистическая обработка результатов позволили автору получить новые данные о структурных изменениях миокарда донорского и пересаженного сердца при холодовой ишемии миокарда и в послеоперационном периоде.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации. В диссертационной работе В.Е. Кливера на основании научного анализа впервые установлены особенности патоморфологических изменений миокарда донорского и пересаженного сердца при холодовой ишемии миокарда до 240 минут и более 240 минут. Впервые показано, что в послеоперационном периоде длительность холодовой ишемии донорского сердца не оказывает влияния на степень клеточного отторжения пересаженного трансплантата.

Впервые продемонстрировано, что длительная холодовая ишемия трансплантата не оказывает отрицательного влияния на стабильность экспрессии актина, десмина и Е-кадгерина в миокарде, что указывает на обратимость структурных изменений в виде развития контрактур не более I-II степени и позволяет судить о достаточно высокой степени сохранности их макромолекулярной структуры для восстановления адекватной сердечной деятельности после трансплантации сердца.

Впервые, при различных сроках холодовой ишемии миокарда до 240

минут и более 240 минут выявлены стереотипные дистрофические изменения кардиомиоцитов на тканевом и ультраструктурном уровне.

В исследовании показано, что применение донорских сердец с длительным периодом холодовой ишемии более 240 минут в условиях дефицита донорских органов, является эффективным приемом для увеличения числа трансплантаций и снижения смертности пациентов с терминальной сердечной недостаточностью.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов. В диссертационном исследовании В.Е. Кливера получены новые знания об особенностях структурных изменений донорского и пересаженного сердца при длительной холодовой ишемии. Установлено, что выполнение трансплантации сердца с продолжительностью холодовой ишемии как до 240 минут, так и более 240 минут не оказывает необратимого влияния на структурную целостность трансплантата и не приводит к увеличению частоты развития его первичной дисфункции и смертности реципиентов в отдаленный период после операции.

Полученные данные об изменениях кардиомиоцитов на тканевом и ультраструктурном уровне позволяют судить о достаточной высокой степени сохранности их структуры для восстановления адекватной сердечной деятельности после трансплантации сердца.

Результаты представленного комплексного морфологического подхода к оценке изменений миокарда при длительной холодовой ишемии донорского сердца могут быть использованы для дальнейших разработок методов его защиты на этапе транспортировки.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложена на 121 странице машинописного текста; состоит из введения, главы с описанием материала и методов исследования, главы с изложением результатов собственного исследования и их обсуждением, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 139 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 9 таблиц и 21 рисунка.

Во Введении автором обоснована актуальность темы диссертационной

работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость выполненной работы и научные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации – Обзор литературы – отражает актуальность проведенного исследования, степень разработанности темы.

Во второй главе представлен дизайн проведенного исследования с определением объекта, этапов и условий проведения, дана характеристика использованных в работе методов (световая, поляризационная и электронная микроскопия, иммуногистохимия, морфометрия и стереология), которые в целом соответствуют поставленным задачам. Применение современных методов статистической обработки данных с использованием пакета прикладных компьютерных программ обуславливает достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов.

Результаты собственных исследований изложены в третьей главе с подробным описанием и наглядными иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. Патоморфологическое исследование миокарда, выполненное с помощью световой и поляризационной микроскопии, иллюстрировано микрофотографиями отличного качества, как и электронограммы, демонстрирующие комплекс ультраструктурных изменений. Количественный иммуногистохимический анализ экспрессии десмина, актина и E-кадгерина позволил оценить структурно-функциональную целостность кардиомиоцитов. Большим достоинством диссертационной работы является характеристика основных клинико-функциональных показателей в интраоперационном, раннем послеоперационном этапах и в отдаленные сроки наблюдения после трансплантации. Эти данные дополнены оценкой степени клеточного отторжения.

Важно подчеркнуть, что полученные в работе В.Е. Кливера результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на тканевую организацию миокарда продленного периода холодовой ишемии и, следовательно, о возможности безопасного продления периода консервации донорского органа. Выявленные в образцах миокарда пересаженных сердец морфологические изменения являлись неспецифическими, и их можно расценивать как обратимые. На основании полученных в диссертационном исследовании данных автором показано, что через 30 дней после операции трансплантации сердца предшествующая длительность холодовой ишемии донорского сердца не

влияет на степень клеточного отторжения.

В обсуждении обобщены и интерпретированы полученные результаты. В целом диссертационная работа В.Е. Кливера написана в академическом стиле, с соблюдением научной терминологии при описании патоморфологических и клинических результатов.

Сформулированные в диссертационной работе В.Е.Кливера выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты и основные положения выполненного исследования.

По результатам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе: 6 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, из них 3 статьи в журналах категории К1, одна статья в журнале категории К2. Результаты диссертационного исследования полностью отражены в опубликованных работах и апробированы на международных и всероссийских конференциях.

Аннотация: содержание аннотации соответствует основным положениям диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом. Диссертация В.Е.Кливера является самостоятельным и законченным научным исследованием. Принципиальных замечаний по работе у меня нет.

Заключение. Диссертационная работа Кливера Владислава Евгеньевича на тему «Патоморфологический анализ трансплантированного сердца при различных сроках холодовой ишемии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Александра Петровича Надеева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, кардиологии, хирургии) – изучен характер патоморфологических изменений миокарда и составлены молекулярно-клеточные характеристики кардиомиоцитов донорского и пересаженного сердца при различной длительности холодовой ишемии трансплантата. Совокупность полученных в работе данных позволяет судить о достаточной высокой степени сохранности структуры кардиомиоцитов для восстановления адекватной сердечной деятельности после трансплантации сердца.

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 Владислава Евгеньевича Кливера соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

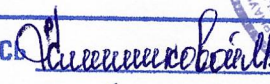
главный научный сотрудник,
руководитель лаборатории
молекулярно-клеточных и
ультраструктурных основ патологии
Института молекулярной патологии и патоморфологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр фундаментальной и
трансляционной медицины»
доктор биологических наук
(специальность 1.5.22 – клеточная биология)

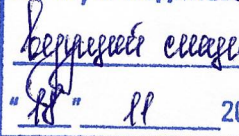


Клиникова Марина Геннадьевна

Адрес организации:
630060, г. Новосибирск,
улица Тимакова, д.2
Тел./факс (383) 335-97-74
E-mail: director@frcftm.ru
<http://www.frcftm.ru>

18 ноября 2024 г.

Личную подпись  подтверждаю

Подпись  отдела кадров ФИЦ ФТМ

"18" 11 2024 г. подпись 