

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГБНУ «РНИЦ имени
академика Б.В. Петровского»
академик РАН, профессор, д.м.н.
К.В. Котенко

«30» _____ 2024 г.



ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» на диссертацию **Дерибас Виктории Юрьевны** на тему «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика коронарных артерий в ранние сроки после стентирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа В.Ю. Дерибас посвящена характеристике патоморфологических и иммунофенотипических изменений коронарных артерий сердца в ранние сроки после стентирования. Стентирование коронарных артерий широко вошло в клиническую практику, спасая жизни большинства больных инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом, но тем не менее, в ряде случаев это вмешательство осложняется в ранние и поздние сроки после стентирования нарушениями коронарного кровообращения. Тонкие структурно-функциональные механизмы этих нарушений, касающиеся, в частности, возникновения эндотелиальной дисфункции, во многом остаются неясными, что диктует необходимость их научного исследования. Данное направление имеет крайне важное значение для научно-практического здравоохранения, особенно в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, кардиоморфологии, так как позволяет по-новому взглянуть на проблему прогрессирования коронарного атеросклероза, рестеноза коронарных артерий, тромбогенеза, эндотелиальной дисфункции и эндотелиопатии.

Очевидно, что основной мишенью поражения коронарных артерий после стентирующих операций являются клетки эндотелия, которые могут принимать участие в процессах изменения сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов, кооперации с клетками воспаления (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, макрофаги). Процессы, обусловленные повреждением клеток эндотелия, принято относить к эндотелиопатиям, которые могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. Остаются нерешенными вопросы, связанные с пато- и морфогенезом эндотелиальной дисфункции, морфологическими

предпосылками рестеноза и ретромбоза коронарных артерий после хирургического стентирования.

В этой связи, диссертационное исследование Дерибас Виктории Юрьевны, является крайне востребованным и актуальным. Кроме того, в доступной литературе не представлены результаты клинико-морфологического анализа коронарных артерий на аутопсийном материале, а имеются лишь единичные экспериментальные данные о динамике повреждения клеток эндотелия после стентирования.

Степень обоснованности научных положений и выводов, достоверность полученных результатов

Репрезентативный и достаточный объем совокупной выборки, включающей 45 секционных наблюдений стентирования коронарных артерий, а также наличие 10 секционных наблюдений группы сравнения, вполне достаточен для получения достоверных результатов. Использован комплекс современных клинико-морфологических методов, адекватных поставленным задачам и включающих гистологические и иммуногистохимические исследования. Последние проведены с помощью биомаркеров, оценивающих функцию эндотелия. Применение профессионально выполненных методов количественной морфометрической оценки данных со статистической обработкой материала делает положения и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины. Следует отметить комплексный клинико-морфологический подход к исследованию аутопсийного материала. Работа хорошо иллюстрирована микрофотографиями высокого качества, графиками, таблицами, отражающими основные результаты исследования. Заключение и выводы обоснованы полученными результатами и оценены в свете современных научных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Научная новизна исследования

Дерибас В.Ю. впервые представила новый способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий в ранние сроки после стентирования, максимально сохраняющий целостность сосудистой стенки. Автором показано, что в ранние сроки после стентирования возникает эндотелиопатия с развитием тромбоза коронарных артерий, которая выражена через 3-7 суток. В последующие сроки, 7-15 суток после стентирования коронарных артерий, имеется регенерация клеток эндотелия, о чем свидетельствуют сопоставимые с нормальными величинами показатели фактора Виллебранда, CD31. Экспрессия биомаркера CD31, относящегося к группе белков клеточной адгезии,

характеризует морфологический субстрат эндотелиальной дисфункции, а фактор Виллебранда объясняет инициальные механизмы тромбогенеза в коронарных артериях. Эти два главных фактора являются определяющими в развитии послеоперационных осложнений после стентирования коронарных артерий. Наряду с этим, автором приводятся данные о преобладании в воспалительном клеточном ответе экспрессии биомаркеров макрофагов спустя 3-7 суток после стентирования коронарных артерий, что дополняет наше представление об их роли в развитии послеоперационных осложнений. Сравнительный анализ контрольной группы умерших без операций стентирования коронарных артерий и трех групп умерших в разные сроки после стентирования, позволил получить объективную новую научную информацию о характере послеоперационных осложнений данной группы больных.

Значимость для науки и практики

Результаты работы представляют как фундаментальный научный интерес, так важны и в практическом отношении для решения клинических задач. Полученные данные имеют значение для уточнения структурных особенностей эндотелиальной дисфункции коронарных артерий в ранние сроки после стентирования и инициальных механизмов тромбогенеза. Результаты работы ориентируют кардиохирургов в плане разработки научно обоснованных превентивных мероприятий, предотвращающих развитием послеоперационных осложнений при процедурах стентирования. Они также могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов. Использование компьютерной морфометрии для оценки степени выраженности иммуногистохимических реакций в коронарных артериях после стентирования позволит получить статистически достоверную характеристику эндотелиопатии с учетом времени развития, высказать суждение о возможном риске развития тромбообразования, ответной воспалительной реакции. Для патологоанатомов представляются весьма ценными рекомендации о процедуре вскрытия коронарных артерий сердца после операций стентирования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа объемом 151 страница машинописного текста построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 10

таблиц и 80 рисунков. Список использованных литературных источников содержит 207 источников, из которых 25 принадлежат российским авторам.

Во введении автором раскрыта и доказана актуальность темы диссертации, степень ее разработанности. Диссертантом четко сформулирована цель исследования, для реализации которой предусматривается решение 6 конкретных задач. Данный раздел содержит сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Здесь же сформулированы положения, выносимые на защиту, которые обоснованы грамотным методологическим подходом к исследованию. Представлена информация об апробации работы и публикациях, результатах внедрения исследования в педагогический процесс, научную и практическую работу, отражен личный вклад автора в данную работу. В главе 1 представлен аналитический обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Глава состоит из семи частей, в которых освещаются современные представления об атеросклерозе и подходы к патоморфологической диагностике изменений в коронарных артериях после проведения эндоваскулярных вмешательств с установкой стентов. На основании критического анализа данных в тексте обзора выделены нерешенные вопросы и обоснована необходимость диссертационного исследования. Глава 2 посвящена описанию материала и методов исследования. В ней приведена полная характеристика исследованного материала, в необходимом объеме дано описание использованных методов исследования, среди которых классические методы гистологического исследования, иммуногистохимический метод, а также методы статистической обработки, полностью соответствующие характеру проводимых исследований. Глава 3 содержит описание полученных результатов в контрольной группе, необходимой для повышения достоверности исследования и содержит данные об изменениях в коронарных артериях с признаками нестабильного атеросклероза без проведения стентирования. Дерибас В.Ю. выделяет 5 основных вариантов поражения коронарных артерий при атеросклеротическом поражении, при этом обращает внимание на особенности поражения при нестабильной бляшке. Глава 4 содержит информацию об коронарографическом исследовании умерших, с фотографиями хорошего качества, которые демонстрируют признаки атеросклероза коронарных артерий, состояние магистрального и коллатерального кровотока до и после стентирующих операций. Глава 5 отражает особенности методики вскрытия коронарных артерий после стентирования, преимущества данного способа и необходимости его применения в патологоанатомической и судебно-медицинской практике. Главы 6, 7, 8 отражают результаты гистологического и иммуногистохимического исследования в основной группе в разные временные интервалы. В главе 9 приведены сводные данные по статистической обработке данных компьютерной морфометрии, подкрепленные

графиками и таблицами, что подтверждает их достоверность. В главе 10 автором выполнен всесторонний анализ собственных данных и проведено сопоставление полученных результатов с имеющимися в литературе сведениями, что позволило сформулировать положения, выносимые на защиту и выводы, основанные на всесторонней характеристике патоморфологических и иммунофенотипических изменений в коронарных артериях в ранние сроки после стентирования с применением компьютерной морфометрии, это подчеркивает ценность и новизну исследования В.Ю. Дерибас. Резюме в конце глав существенно облегчает анализ полученных данных. В целом результаты характеризуются новизной и оригинальностью. Заключение основано на полученных результатах и их анализе, автор подводит итоги диссертационного исследования и обозначает перспективные направления дальнейшей разработки темы исследования.

Полученные результаты позволили автору сформулировать обоснованные пять 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 8 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, включая патент РФ.

Вопросы и замечания

Вопрос к диссертанту нет. Имеется одно замечание.

Не совсем удачна формулировка 4-го положения, выносимого на защиту. Здесь автор справедливо опирается на полученный ею факт усиленной экспрессии иммуногистохимического маркера макрофагов по сравнению с маркером Т-лимфоцитов, что не вызывает сомнения. Но это ни в коей мере не умаляет роль Т-лимфоцитов, так как именно Т-лимфоциты служат триггерным механизмом, стимулирующим макрофаги. И хотя в количественном отношении в составе клеточного инфильтрата преобладают макрофаги, но запуск макрофагальной реакции связан именно с лимфоцитами. Так что здесь говорить о преобладающей роли того или иного типа клеточной популяции не совсем корректно. Ясно, что здесь автор имела в виду преобладающую экспрессию маркеров макрофагов. Так и надо было бы написать. Но это касается только формулировки, не меняет суть сформулированного автором положения, не принципиально и не оспаривает основного содержания высказанного положения.

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Виктории Юрьевны Дерибас «Патоморфологическая и иммунофенотипическая характеристика коронарных артерий в ранние сроки после стентирования» является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – патоморфологической и иммунофенотипической характеристики повреждения коронарных артерий с развитием эндотелиальной дисфункции в ранние сроки после стентирования, что имеет существенное значение для патологической анатомии, а также представляет несомненный интерес для кардиохирургов.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор Виктория Юрьевна Дерибас заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (протокол № 5 от 07.10.2024 г.).

Научный руководитель НИИ морфологии человека
им. академика А.П. Авцына
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского»
член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

Л.В. Кактурский

Подпись Л.В. Кактурского заверяю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, доцент



А.А. Михайлова

Сведения об организации: Государственный научный центр Российской Федерации
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Адрес: Москва, Абрикосовский переулок, д.2 ,1. Тел. +7 (499) 248 15 55