

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертацию Киргизовой Марины Александровны на тему
«Аутологичные стволовые клетки, факторы роста и цитокины при
первичном остром инфаркте миокарда: отдаленная клиническая
эффективность, влияние на постинфарктное ремоделирование сердца»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки**

Актуальность темы выполненной работы

На протяжении многих лет острый коронарный синдром (ОКС) с развитием крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ) является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения всего мира. В связи с этим крайне актуальным остается вопрос первичной и вторичной профилактики развития как непосредственно ОКС, так и его осложнений. В последнее годы все более очевидным становится противоречие между впечатляющими результатами многочисленных научных исследований, демонстрирующих эффективные лечебно-диагностические возможности, а также активным внедрением современных реперфузионных стратегий лечения острых коронарных катастроф, и объективно сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от осложнений инфаркта миокарда, в том числе тяжелой острой и хронической сердечной недостаточности. Итак, несмотря на значительные успехи медицины, острый инфаркт миокарда (ОИМ) зачастую становится пусковым фактором патологического структурно-функционального ремоделирования левого желудочка, приводящего к застойной сердечной недостаточности. Признано, что в формировании последней принимают участие как гемодинамические, так и нейро-гуморальные, воспалительные, электрофизиологические и иные механизмы. Обратное постинфарктное ремоделирование сердца при условии восстановления коронарного кровотока встречается только в 39% случаев у больных, перенесших ОИМ. И даже

восстановление микроваскулярного кровотока в течение первой недели после ОИМ не является залогом полной реабилитации сократительной функции миокарда, сохранения правильной геометрии сердца. Важно понимать, что репарация в зоне некроза носит стадийный характер, и основополагающую роль в индукции и регуляции данных процессов играют цитокины, различные ангиогенные факторы роста.

Развитие и модификация регенерационной терапии при ОИМ, в том числе с использованием стволовых клеток, полученных из костного мозга, а также с применением знаний о роли ангиогенных факторов роста и цитокинов в процессах восстановительной репарации, является действительно важной и актуальной задачей современной кардиологии, требующей проведения всесторонних исследований, как на экспериментальных моделях, так и в клинике.

Диссертационная работа Киргизовой М.А., посвященная изучению отдаленных клинических результатов трансплантации аутологичных клеток костного мозга, и исследованию факторов, оказывающих влияние на отдаленную клиническую эффективность клеточной терапии, в том числе и роли базовых сывороточных уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с первичным ОИМ с подъемом сегмента ST, является актуальной и имеет высокую научную значимость.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

Достоинство работы и ее научная новизна заключается в оценке долгосрочных результатов трансплантации двух фенотипов клеток, а именно моноклеарных и CD 133+ клеток костного мозга, что выгодно отличает диссертационное исследование от предыдущих клинических испытаний, представляющих в основном краткосрочные результаты.

В работе изучено влияние трансплантации стволовых клеток на иммунный ответ при остром инфаркте миокарда, исследована взаимосвязь между запуском определенных биохимических и иммунологических процессов (в частности,

выработкой ангиогенных факторов роста и цитокинов при ОИМ до проведения инвазивного лечения) и эффективностью клеточной терапии, воздействием данной процедуры на структурно-функциональную перестройку сердца и на отдаленный прогноз пациентов. В ранее опубликованных российских и зарубежных исследованиях по клеточной терапии при ОИМ такой анализ не проводился.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Киргизовой М.А. является хорошо спланированным клиническим исследованием инновационной технологии в кардиологии – клеточной терапии при ОИМ, проведенном на высоком методическом уровне.

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения за пациентами, достаточным комплексом проведенных клиничко-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Принципиально важным является факт клинической неэффективности интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в дозе $93 \pm 43 \times 10^6$ на 20 $\pm$ 10-е сутки острого инфаркта миокарда, что подтверждается большей частотой развития конечных точек в группе трансплантации именно этой фракции клеток.

Продемонстрирована безопасность и позитивное влияние клеточной терапии CD 133+ клетками костного мозга при ОИМ на течение постинфарктного периода, структурно-функциональную перестройку сердца.

Значимыми для понимания механизмов регенерации при ОИМ, в том числе при использовании клеточной терапии, являются результаты исследования, касающиеся определения роли сывороточных уровней факторов роста и цитокинов в различные сроки заболевания на течение ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда

Сформулированные автором диссертации положения характеризуется научной новизной, и, несомненно, должны учитываться при планировании будущих как экспериментальных, так и клинических исследовательских работ в области стимуляции постинфарктной регенерации сердца.

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, оформление диссертации соответствует ГОСТ, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материалы диссертации наглядно иллюстрированы 19 рисунками, содержат 62 таблицы. Завершают диссертацию список сокращений и список литературы, содержащий литературы включает 259 источников (65 отечественных и 194 иностранных), приложение (24 таблицы).

Содержание автореферата полностью соответствует основному содержанию работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 18 публикациях, в том числе в двух статьях вышли в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в двух англоязычных статьях, проиндексированных в базе данных Web of Science. Кроме того, содержание отдельных этапов диссертационной работы были доложены и обсуждены на 14 Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. Автор самостоятельно сформулированы цель, задачи, дизайн исследования. Автор самостоятельно

проводил анализ медицинской документации пациентов за весь период наблюдения, проводил контрольное клинико-инструментальное обследование, том числе постпроцессинговую обработку данных ультразвукового исследования сердца. Лично автором получены и проанализированы данные по отдаленным клиническим результатам трансплантации клеток костного мозга при ОИМ, проведена необходимая статистическая обработка материала, сформулированы выводы, положения и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Учитывая доказанную безопасность в отношении развития проаритмогенных эффектов и новых онкологических заболеваний, полученные данные позволяют рекомендовать дальнейшее изучение эффективности клеточных технологий с использованием эндотелиальных клеток-предшественников (CD 133+ клеток костного мозга) с целью улучшения клинического течения ИМ и прогноза пациентов, прогноза пациентов, перенесших это коронарное событие.

Определены прогностически значимые лабораторные показатели неблагоприятного течения ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда, а именно высокие концентрации фактора роста фибробластов (более 17,21 пг/мл), низкие концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, интерлейкина-10 (менее 3,16 пмоль/мл), определенные до проведения чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации АМККМ. В дальнейшем эти маркеры рекомендовано рассматривать в качестве основных при создании мультимаркерных панелей для прогнозирования неблагоприятного исходов ОИМ.

Результаты представленного исследования являются перспективными при планировании научных работ, посвященных эффектам клеточной терапии на более объемной выборке пациентов с ОИМ или с хронической сердечной недостаточностью.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, можно рекомендовать для использования в учебном процессе

студентов медицинских ВУЗов и слушателей факультетов профессиональной переподготовки по специальности кардиология.

Вопросы к диссертанту:

По данным ранее проведенных регистровых исследований, частота назначения статинов и двойной дезагрегантной терапии у пациентов с ОКС в начале 2000-х годов не превышала 30%. В представленном исследовании эти цифры достигают 100%. Чем это обусловлено?

Не обусловлены ли более благоприятные отдаленные эффекты клеточной терапии в третьей группе пациентов с ОИМ более ранней по срокам имплантацией аутологичного клеточного материала, чем в первой группе?

Соответствие диссертации паспорту специальности

Область исследования диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, а именно п. 3. «Заболевания коронарных артерий сердца», п.10. «Фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда», п. 13. «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний».

Заключение

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Киргизовой Марины Александровны на тему «Аутологичные стволовые клетки, факторы роста и цитокины при первичном остром инфаркте миокарда: отдаленная клиническая эффективность, влияние на постинфарктное ремоделирование сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, является законченным научно-квалификационным исследованием, формулирующим и обосновывающим ряд научных положений, которые в совокупности могут быть определены как решение актуальной научной задачи: оценке отдаленных клинических эффектов клеточной терапии при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и определению ее воздействия на показатели постинфарктного ремоделирования сердца.

По актуальности, новизне полученных данных, объему проведенных исследований, научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук

Кашталап Василий Васильевич

Подпись доктора медицинских наук Кашталапа В.В. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук



Казакевич Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ «НИИ КПССЗ»). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-308, факс: 8(3842) 643-410.

e-mail: reception@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru

«29» 01 2018 г.