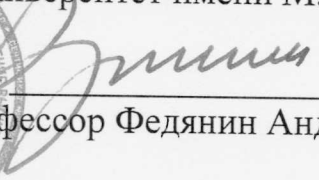


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор - начальник Управления
научной политики и организации
научных исследований
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
"Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова"




профессор Федянин Андрей Анатольевич

"15" декабря 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Диссертационная работа Киргизовой М.А. посвящена актуальному вопросу современной кардиологии: регенеративной терапии с использованием стволовых клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда.

Актуальность данной темы обусловлена не только большой медицинской, но и социально-экономической значимостью проблемы. Ишемическая болезнь сердца и ее осложнения продолжают лидировать среди

причин смерти в экономически развитых странах, несмотря на значительный прогресс в контроле факторов риска, внедрением современной медикаментозной терапии, а также широким распространением хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации. Своевременная реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии, безусловно, является приоритетным подходом в лечении острого инфаркта миокарда, однако раннее и эффективное ее применение не всегда возможно в реальной клинической практике. Даже при реализации современных стратегий лечения острого инфаркта миокарда у трети больных развивается неблагоприятное постинфарктное ремоделирование левого желудочка, которое становится морфологическим субстратом для развития хронической сердечной недостаточности. В связи с этим актуальным остается изучение возможностей регенеративной терапии при остром инфаркте миокарда, в том числе с использованием аутологичных стволовых клеток.

Следует отметить, что ранее была опубликована целая серия исследований, посвященных изучению в основном краткосрочных результатов трансплантации аутологичных клеток костного мозга с различными фенотипами у больных при остром инфаркте миокарда. Однако они были весьма противоречивы, и лишь в единичных работах проводилось длительное наблюдение за пациентами (более 1 года). Кроме того лишь в единичных исследованиях проведен анализ факторов, которые могли повлиять на эффективность процедуры, существует дефицит данных о профиле сывороточных уровней цитокинов и ангиогенных факторов роста при остром инфаркте миокарда, а также их роли в процессах восстановительной регенерации после ишемического повреждения миокарда, в том числе в реализации эффектов клеточной терапии.

Понимание механизмов постинфарктной регенерации и выявление факторов, оказывающих влияние на этот процесс, является основой для развития современных клеточных технологий в кардиологии, что в будущем

позволить усовершенствовать традиционные методы лечения острого инфаркта миокарда.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведено всестороннее изучение долгосрочной клинической эффективности и безопасности трансплантации аутологичных моноклеарных и CD133+ клеток костного мозга у больных с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, а также выявление гуморальных, клинических факторов, оказывающих влияние на эффективность клеточной терапии.

Научная новизна данного исследования заключается в представлении именно отдаленных клинических, инструментальных, лабораторных результатов трансплантации аутологичных клеток костного мозга двух фенотипов при остром инфаркте миокарда. Новизной отличаются выявленные взаимосвязи сывороточных уровней ангиогенных факторов роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с отдаленными исходами острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а также с клиническими результатами интакоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга.

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

Диссертационная работа Киргизовой М.А. выполнена на высоком методологическом уровне. Автором актуализирована проблема, конкретно сформулированы гипотеза, цель и задачи исследования, название работы соответствует цели исследования. Четко обозначены критерии включения и исключения из исследования, конечные точки и показатели безопасности. Исследование осуществлено в рамках ограниченных клинических испытаний относительно новой процедуры – интакоронарного введения аутологичных

клеток костного мозга в открытую инфарктсвязанную коронарную артерию и проведено в несколько этапов. Для выполнения поставленных задач больные с ОИМ с подъемом сегмента ST были включены в 4 группы. В период с 2003 по 2005 гг. проводился набор в группу трансплантации АМККМ и в контрольную для нее группу, а в 2006–2007 гг. сформирована группа трансплантации CD133+ ККМ и группа контроля. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Томский НИМЦ РАН НИИ кардиологии, исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Для определения цитокинового профиля при ОИМ методом иммуноферментного анализа определена динамика сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста в разные сроки острого ишемического повреждения. Через 7 лет после ОИМ оценено клиническое течение постинфарктного периода, иммунофлуоресцентным методом определен уровень мозгового натрийуретического пептида, для изучения структурно-функциональной перестройки сердца проводилось эхокардиографическое исследование. Анализ полученных данных проводился с помощью современных методов статистического и математического анализа, позволяющими получить достоверные результаты, на основании которых логично сформулированы выводы, положения на защиту, практические рекомендации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертация является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной проблеме современной кардиологии – изучению нового подхода в лечении острого инфаркта миокарда, направленного на профилактику неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца и развития хронической сердечной недостаточности.

Значимым является установление факта 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. В то же время автор доказал, что трансплантация аутологичных CD133+ клеток костного мозга в дозе $5,7 \pm 2,8 \times 10^6$ на 15 $\pm$ 5-е сутки острого инфаркта миокарда - безопасная и эффективная процедура по результатам долгосрочного наблюдения, что проявляется меньшей частотой развития жестких конечных точек (нестабильной стенокардии, повторных инфарктов миокарда, клинически значимой хронической сердечной недостаточности) и предотвращением дилатации левого желудочка.

Установлены ассоциации между высокими концентрациями фактора роста фибробластов (более 17,21 пг/мл), низкими сывороточными уровнями интерлейкина-10 (менее 3,16 пмоль/мл), определенными до проведения чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации, и неблагоприятным течением ишемической болезни сердца в отдаленные сроки после острого инфаркта миокарда.

Безусловно, исследование имеет свои ограничения (небольшой размер выборки, отсроченное проведение чрескожного коронарного вмешательства и трансплантации клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда), однако полученные данные имеют научную значимость и важны для планирования будущих научно-исследовательских работ по клеточной терапии.

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Диссертация изложена на 189 листах машинописного текста, оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ГОСТ, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных результатов и их обсуждения, списка литературы из 259 источников (194 иностранных), выводов, практических рекомендаций, приложения, проиллюстрирована 19 рисунками, содержит 62 таблицы.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Объем

диссертационной работы полно отражен в автореферате, данные хорошо структурированы в соответствии с задачами исследования, выводами, положениями, выносимыми на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертационной работы Киргизовой М.А. могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ в области регенеративной терапии при различных кардиологических заболеваниях. Результаты проведенного анализа позволили рекомендовать для продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии использовать для трансплантации CD 133+ клетки костного мозга в связи с доказанной безопасностью и клинической эффективностью данной процедуры. В то же время, не доказанные эффективность и безопасность интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции клеток костного мозга больным на 20±10-е сутки острого инфаркта миокарда должны ограничить ее использование в качестве агента при клеточной терапии при данном заболевании, даже в рамках клинических исследований. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы к использованию в качестве обучающего материала в программе медицинских высших учебных заведений, для слушателей курсов последипломной подготовки специалистов по специальности кардиология, регенеративная медицина.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

Основные результаты, положения и выводы диссертации были доложены и обсуждены на 14 Всероссийских и международных конференциях. Опубликовано 18 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 статьи – англоязычных, проиндексированных в базе данных Web of Science и Scopus. Протокол исследования и его результаты под названием «ESTABOMA» (№ NCT01748383) опубликованы на международном сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Автор самостоятельно изучил и проанализировал актуальную литературу по теме работы. Автором проводилось контрольное обследование больных, в том числе постпроцессинговая обработка данных эхокардиографического исследования. Весь материал по долгосрочным клиническим результатам трансплантации клеток костного мозга при ОИМ получен, проанализирован и описан лично автором. Проведена необходимая статистическая обработка полученных данных. Результаты исследования автором изложены в статьях и тезисах, доложены на отечественных и зарубежных конференциях.

Вопросы, замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

Заключение

Диссертация 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой изучена актуальная научная задача современной кардиологии – оценка долгосрочной эффективности и безопасности клеточной терапии при ОИМ, а также исследование цитокин-индуцированной составляющей регенеративного действия клеточной терапии. Диссертационная работа полностью соответствует заявленной специальности (кардиология).

По актуальности, новизне полученных данных, объему проведенных исследований, научной значимости диссертационная работа 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры биохимии и молекулярной медицины, научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий, лаборатории постгеномных технологий факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и лаборатории ангиогенеза ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 32 от 24.11. 2017 г.

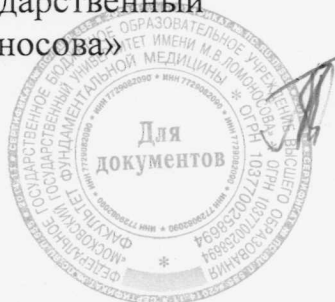
Декан факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
доктор биологических наук, профессор,
академик РАН



В.А. Ткачук

Подпись д.б.н., профессора В.А. Ткачука заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
к.э.н.



Е.В. Тарасова

_____ 2017 г.