

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

19.11.2021 № 02-05-12359/21  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«Утверждаю»

Заместитель Генерального директора  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр имени  
В. А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
г. Санкт-Петербург

доктор медицинских наук, профессор,  
член корреспондент РАН  
А. О. Конради



\_\_\_\_\_ 2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.05 – кардиология

**Актуальность темы.** Диссертационная работа Александры Энхэевны Гомбожаповой посвящена одной из проблем, находящейся в фокусе наиболее актуальных исследований в фундаментальной медицине и кардиологии – клеточным технологиям, а именно клеточным механизмам ремоделирования миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, при этом процессы функциональной поляризации макрофагов в ходе восстановительной регенерации миокарда рассматриваются у пациентов с фатальным течением инфаркта миокарда, что придаёт работе дополнительную практическую, клиническую ценность.

За последние десятилетия прогресс в подходах и технологиях лечения острого инфаркта миокарда привёл к значительному снижению не только числа летальных исходов, но и тяжёлых нефатальных осложнений этого заболевания. Вместе с тем, новым вызовом стал рост числа пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью, выделение особых фенотипов которой с целью формирования персонализированных подходов к лечению которой остаётся нерешённой задачей. Патогенез сердечной недостаточности у пациентов, перенёвших инфаркта миокарда носит комплексный характер и базовые механизмы, приводящие к изменению механических свойств левого желудочка на фоне перестройки цитоархитектоники миокарда в значительной степени определяются клеточными и молекулярными механизмами. Развитие сердечной недостаточности после инфаркта связано как с систолической, так и с диастолической дисфункцией миокарда. У ряда пациентов выявляется расширение камер сердца, прогрессирование систолической дисфункции и снижение фракции выброса левого желудочка, тогда как в других случаях развивается фиброз миокарда, что в свою очередь вносит вклад в формирование диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. В основе дисфункции миокарда лежит процесс ремоделирования сердца – совокупности геометрических, морфологических и молекулярных изменений, которые затрагивают не только инфарцированный, но и в значительной степени на не вовлечённый в зону ишемического поражения миокард, механизмы развития патологических изменений в котором в настоящее время остаются малоизученными.

Выраженность постинфарктного ремоделирования зависит не только от объёма ишемического поражения миокарда, но и от качественных характеристик восстановительной регенерации миокарда, определяемой клеточными механизмами. Известно, что в основе ремоделирования лежит воспалительный каскад, важными участниками которого являются клетки системы врожденного иммунитета – моноциты/макрофаги. Эти клетки, как и продуцируемые ими цитокины, могут рассматриваться как важные и

чувствительные биомаркеры, позволяющие идентифицировать специфичные пути ремоделирования миокарда в постинфарктном периоде. Эффективное воздействие на эти процессы и управление постинфарктной воспалительной реакцией можно рассматривать как новую мишень для предотвращения ремоделирования миокарда у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

На ранней стадии воспаления M1 макрофаги продуцируют воспалительные цитокины и медиаторы, тем самым принимая участие в резорбции и элиминации некротического дебриса. Во время фазы регенерации происходит переключение фенотипа M1 на M2 противовоспалительный фенотип. M2 макрофаги продуцируют противовоспалительные цитокины, факторы роста, индуцируют пролиферацию различных типов клеток, участвующих в процессе восстановительной регенерации миокарда, фиброгенезе и формировании рубца. Таким образом, макрофаги представляют собой гетерогенные и пластичные клетки. Эти свойства макрофагов делают их важными объектами для изучения и потенциальными мишенями для различных видов терапевтических воздействий, но, вместе с тем, затрудняют изучение их функций в воспалительном ответе после инфаркта миокарда, как в эксперименте, так и в клинической практике. Более того, ввиду комплексного характера и специфичности патофизиологических механизмов ремоделирования миокарда после инфаркта миокарда у людей, животные модели не всегда могут быть использованы для получения результатов, пригодных для трансляции в клиническую практику. Поэтому возникает необходимость в проведении цитологических исследований и комплексного анализа роли различных клеточных структур для валидации функциональных ролей описанных в эксперименте макрофагальных фенотипов.

Диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направленность работы соответствует Стратегии развития медицинской науки на период до 2025 года в части изучения клеточных механизмов воспаления, изучения клеточных механизмов регенеративных

процессов в миокарде и формирования подходов к персонализированной тканевой инженерии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также приоритетам научно-технологического развития в части перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В ходе выполнения диссертационной работы был впервые разработан и апробирован протокол иммуногистохимического и иммунофлюоресцентного анализа макрофагальной инфильтрации миокарда у больных инфарктом миокарда. Были получены новые данные о динамике сердечных макрофагов, экспрессирующих маркеры CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1 в течение восстановительной регенерации миокарда после инфаркта. При этом данные об экспрессии скавенджер-рецептора стабилина-1 сердечными макрофагами были получены впервые. В диссертационной работе Гомбожаповой Александры Энхэевны показано, что у больных инфарктом миокарда высокое содержание сердечных CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+ макрофагов сохраняется на поздних сроках инфаркта миокарда. При этом ее интенсивность изменяется как в зоне инфаркта, так и в периинфарктной зоне, и в интактном миокарде.

В работе впервые были исследованы взаимосвязи субпопуляций различных фенотипов сердечных макрофагов с клинико-анамнестическими и патоморфологическими характеристиками больных фатальным инфарктом миокарда. Новизну представляют полученные в исследовании данные об ассоциации разрыва миокарда с повышенным содержанием сердечных CD68+ макрофагов в зоне инфаркта и периинфарктной области, а также 163+ макрофагов в периинфарктной области. Помимо этого, выявлена ассоциация между формированием аневризмы левого желудочка и повышенным содержанием CD68+ макрофагов в зоне инфаркта и CD163+ макрофагов в

периинфарктной области, а также повышенным содержанием стаблин-1<sup>+</sup>/α-SMA<sup>+</sup> клеток в зоне инфаркта. Также в представленной работе была продемонстрирована взаимосвязь развития фиброза интактного миокарда с отсутствием стаблин-1<sup>+</sup> макрофагов в интактном миокарде у больных на ранних сроках инфаркта миокарда и с высоким содержанием CD68<sup>+</sup> макрофагов в интактном миокарде на поздних сроках заболевания, отражающая ингибирующее воздействие макрофагов данного типа на развитие патологического ремоделирования в миокарде, не вовлечённом в зону ишемического поражения у пациентов с инфарктом миокарда.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации.** Об обоснованности и достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует чётко сформулированная цель исследования, корректный и продуманный дизайн исследования, учитывающий клинические особенности течения заболевания и характерные осложнения, применение современных, высокочувствительных и специфичных методов иммуногистохимического исследования и типирования клеточных элементов, структурированный и корректный подход к проведению статистической обработки полученных результатов и детальное представление в работе результатов статистического анализа, а также непосредственное участие соискателя в получении исходных данных и их корректная научная интерпретация, опирающаяся на значительный объём проанализированных публикаций по тематике исследования.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов.** Диссертация Гомбожаповой Александры Энхэевны является научно-квалификационной работой, в которой решена научно-практическая задача по изучению различных фенотипов сердечных макрофагов у больных инфарктом миокарда.

Полученные в ходе исследования данные вносят существенный вклад в изучение фундаментальных клеточных механизмов ремоделирования миокарда, и также имеют важное прикладное значение для клинической практики как в части определения клеточных биомаркеров процессов постинфарктного ремоделирования и связанных с ним осложнений и неблагоприятных исходов, так и в части определения новых терапевтических мишеней и стратегий клеточной терапии. Полученные результаты детализируют понимание патофизиологических механизмов течения инфаркта миокарда и последующей восстановительной регенерации миокарда и могут быть использованы при разработке медикаментозных терапевтических воздействий для регуляции воспалительной реакции, структурной перестройки интактного миокарда и управления механизмами развития фиброза при инфаркте миокарда. Также полученные данные могут внести вклад в изучении и разработку фармакологических подходов к регенерации миокарда. Таким образом, настоящее исследование является актуальным и значимым для медицинской науки и практики.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять.**

Основные результаты и выводы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, применяются в научно-исследовательских протоколах по изучению системного моноцитарно-макрофагального ответа на острую ишемию миокарда у больных ИМ на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Помимо этого, результаты работы могут быть использованы в научно-практической и образовательной деятельности на кафедрах патологической анатомии, патологической физиологии, терапии и кардиологии учреждений

высшего медицинского образования, биомедицинских исследовательских лабораториях научных учреждений.

**Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах.** Материалы работы могут быть использованы в учебных курсах преподавания таких дисциплин как «Кардиология», «Патологическая анатомия», «Патологическая физиология» в учреждениях высшего медицинского образования, а также могут дополнять учебные курсы в рамках последиplomного образования. Материалы работы могут быть использованы в образовательных программах магистратуры по биомедицинским и трансляционным технологиям.

**Личный вклад соискателя.** Личный вклад автора заключался в изучении и анализе литературы по теме диссертационной работы; в планировании исследования; формировании и статистическом анализе базы данных. Автор лично проводил иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование образцов миокарда больных. Помимо этого, личное участие автора заключалось в написании публикаций, в подготовке патента; в выступлениях с докладами на всероссийских и международных конгрессах.

**Структура и содержание работы.** Работа изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 52 рисунками, содержит 39 таблиц. Список литературы включает 203 источника (6 отечественных и 197 иностранных).

**Вопросы и замечания.** В порядке дискуссии представляется важным обсуждение следующего вопроса к соискателю: в работе указано, что причиной летальных исходов у значительной части пациентов, умерших в поздние сроки после острого инфаркта миокарда, был рецидив острого инфаркта миокарда.

Могло ли развитие рецидива инфаркта оказать влияние на результаты исследований в подгруппе пациентов, умерших в поздние сроки инфаркта миокарда?

Существенных замечаний по содержанию и оформлению представленной работы, требующих упоминания или обсуждения в ходе публичной защиты диссертации, не имеется.

**Общая оценка представленной работы:** Диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов» является результатом проведённого на высоком научно-методическом уровне морфологического исследования с продуманным дизайном и использованием высокоинформативных методов исследований, выполненного на актуальном клиническом материале, что определяет высокое качество, достоверность результатов и значимость работы как для фундаментальной науки, так и для клинической медицины и практического здравоохранения.

### **Заключение**

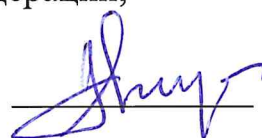
Диссертационная работа Гомбожаповой Александры Энхэевны «Восстановительная регенерация миокарда у больных на ранних и поздних сроках инфаркта миокарда: функциональная поляризация макрофагов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по изучению фенотипов сердечных макрофагов у больных инфарктом миокарда, имеющей существенное значение для развития кардиологии, патологической анатомии и смежных биомедицинских наук.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред.

от 20.03.2021)), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 08 ноября 2021 года, Протокол заседания № 11/2021.

Руководитель научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования рисков сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук

 Яковлев Алексей Николаевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

e-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Адрес в сети Интернет: <http://www.almazovcentre.ru/>

Подпись кандидата медицинских наук Яковлева Алексея Николаевича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин