

Отзыв

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Николаева Валентина Ивановича на диссертацию Карпова Андрея Александровича «Влияние мезенхимных стволовых клеток на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения при их интрамиокардиальной трансплантации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 - Кардиология, 14.03.03 - Патологическая физиология

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности населения развитых стран. Во время инфаркта миокарда (ИМ) происходит снижение числа жизнеспособных кардиомиоцитов, формирование фиброзной ткани в зоне повреждения и ремоделирование камер сердца, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и способствует развитию сердечной недостаточности (ХСН). Хотя тромболизис, коронароангиопластика и аортокоронарное шунтирование активно используются для лечения ИМ в клинических условиях, эти методы не могут направить обратное развитие повреждения миокарда в зоне инфаркта и, тем самым, значительно увеличить функциональные возможности сердца. Поиски терапевтического подхода для сохранения и увеличения потенциальных возможностей сердца через стимуляцию регенерации поврежденного и нефункционирующего миокарда привели к развитию новых направлений исследований. В последнее десятилетие большое значение в этой области отдается клеточной терапии, особое значение при этом уделяется мезенхимным стволовым клеткам (МСК). Этот факт связан с рядом причин: широкая распространенность МСК в тканях взрослого организма, возможность дифференцироваться в значительное число клеточных линий, способность к активной пролиферации. Несмотря на указанные преимущества, а также обнадеживающие результаты доклинических исследований, клиническое применение МСК характеризовалось незначительной эффективностью. Недостаточное

понимание основного механизма действия МСК затрудняет дальнейшее использование этого перспективного направления. В последние годы особый интерес вызывают паракринные факторы, которые продуцируют стволовые клетки в зоне повреждения миокарда. Однако их роль в защитном эффекте МСК остается спорной и требует дополнительного изучения.

Таким образом, цель и задачи диссертационного исследования А.А. Карпова с точки зрения теоретической и практической медицины представляются актуальными и обоснованными.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

В ходе проведенных исследований автором решена поставленная цель - определить эффекты МСК из разных источников на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и оценить вклад секретируемых стволовыми клетками паракринных факторов в реализацию кардиорепаративного действия МСК для повышения эффективности клеточной терапии ишемической болезни сердца

Были показаны различия в эффективности применения МСК из разных источников, продемонстрировано большее влияние МСК из костного мозга на морфофункциональные показатели сердца по сравнению с МСК из жировой ткани.

Разработан протокол заключения МСК в полупроницаемые микрокапсулы, которые могут быть использованы для изолированного изучения роли паракринных факторов при проведении клеточной терапии различными видами стволовых клеток.

Продемонстрирована ведущая роль паракринных факторов в кардиопротективном эффекте МСК, что может способствовать модификации протоколов клеточной терапии и открывает перспективы изолированного применения комбинации паракринных факторов для лечения различных форм ишемической болезни сердца.

Автором получены данные об отсутствии проаритмогенного действия после трансплантации нативных и микроинкапсулированных МСК. Этот факт дает преимущество МСК перед другими клеточными линиями, например, миообластами, которые способны при интрамиокардиальной трансплантации провоцировать возникновение аритмий.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационную работу Карпова А.А. включено достаточное количество экспериментальных животных (139). Автором проведен широкий спектр лабораторных методик, включающий моделирование обратимой и перманентной ишемии миокарда, культивирование МСК из различных источников, заключение этих клеток в микрокапсулы, оценка жизнеспособности и секреторной активности микроинкапсулированных клеток. Для повышения достоверности результатов использовались разнообразные методики оценки морфофункционального состояния миокарда: интраоперационная электрокардиография, эхокардиография, телеметрическая регистрация сердечного ритма, перфузия изолированного сердца по Лангендорфу, гистологическое исследование с применением красителей, специфичных к соединительной ткани. О качестве проведенного исследования свидетельствует высокая квалификация учреждения, на базе которой осуществлялась работа.

Анализ и полноценная статистическая обработка данных делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими выводами и практическими рекомендациями.

Теоретическая и практическая значимость проведенного исследования.

Полученные автором данные указывают на преимущество костного мозга как источника МСК для проведения клеточной терапии инфаркта миокарда.

Разработанная методика заключения стволовых клеток в полупроницаемую мембрану из альгината натрия позволяют применять эту технологию для изучения паракринных эффектов других клеточных линий.

Выявленная основная роль паракринных факторов в защитном действии МСК на миокард позволяет определить направление модификации клеточной терапии для увеличения ее эффективности. Кроме того, открывается возможность изолированного применения комбинации паракринных факторов, что будет способствовать снижению стоимости и повышению безопасности проводимой терапии.

Оценка содержания и оформления диссертации

Рассматриваемая диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 126 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 16 рисунками. Список литературы содержит 264 источника (51 отечественный и 213 зарубежных авторов).

Текст диссертации соответствует заявленным научным специальностям - 14.01.05 - кардиология, 14.03.03 - патологическая физиология. Цель и задачи исследования четко сформулированы, соответствуют теме работы. Полученные выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. В них в полной мере отражены все выявленные в работе научные данные. Вышеизложенное указывает на целостность и законченность работы, позволяет говорить о том, что научные положения, выводы и рекомендации убедительно обоснованы.

Реализация материалов исследования

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 в рецензируемых международных журналах. Материалы диссертации были представлены в

виде докладов на Всероссийских и международных конгрессах. В статьях и тезисах докладов, опубликованных по теме диссертации, полностью отражены результаты исследования.

Результаты диссертационной работы Карпова А.А. внедрены в учебный процесс на кафедре хирургических болезней ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова". Кроме того, получен патент на изобретение №2618435.

В целом, диссертационная работа Карпова А.А. оставляет благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в расширение имеющихся представлений о механизме действия мезенхимных стволовых клеток при инфаркте миокарда. Замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии и обсуждения работы хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Почему мезенхимные стволовые клетки костного мозга эффективнее, чем мезенхимные стволовые клетки жировой ткани? Каков механизм?
2. Есть ли противопоказания стволовой терапии при инфаркте миокарда?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Карпова Андрея Александровича на тему "Влияние мезенхимных стволовых клеток на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения при их интрамиокардиальной трансплантации" представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Моисевой Ольги Михайловны и доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН Галагудза Михаила Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для кардиологии и патологической физиологии сердечно – сосудистой

системы - разработка оптимальной терапии инфаркта миокарда мезенхимными стволовыми клетками, определение роли паракринных механизмов в защитном действии стволовых клеток

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология

Официальный оппонент -
заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова"
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



В.И. Николаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.
Мечникова"

Министерства Здравоохранения России
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47, пав.33, 3 этаж.
Кафедра патологической физиологии
тел. 8(812) 543-16-30 e-mail: kafedra33@mail.ru

Подпись профессора Николаева В.И.,
заведующего кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

"Заверяю"

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России



Н. В. Бакулина

28 мая 2018 г.