



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«25» 05 2018 г. № 4/10/516

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук профессор

В.Н. Котив

«25» 05 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Карпова Андрея Александровича на тему: «Влияние мезенхимных стволовых клеток на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения при их интрамиокардиальной трансплантации», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 - кардиология, 14.03.03 - патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Инфаркт миокарда (ИМ) является основной причиной смертности во всем мире. Ишемическое повреждение сердца при ИМ является причиной потери кардиомиоцитов в результате апоптоза и некроза. Формирование очага некроза миокарда и вторичный воспалительный ответ приводят к образованию рубца и снижению систолической функции левого желудочка. Имеющиеся на сегодняшний день подходы к реперфузии, включающие в себя коронароангиопластику, тромболизис и шунтирование, значительно улучшают прогноз после ИМ, однако, эти техники не могут воздействовать на уже сформировавшийся очаг некроза. В этой связи, усилия исследователей сфокусированы на техниках регенерации поврежденного миокарда для восстановления функции сердца. Одним из таких подходов является применение стволовых клеток.

В качестве источников для клеточной терапии используется целый ряд различных видов стволовых клеток, в том числе: эмбриональные,

индуцированные плюрипотентные, мезенхимные стволовые клетки (МСК) и резидентные стволовые клетки сердца. При выборе идеального типа стволовых клеток необходимо учитывать следующие параметры: безопасность, способность дифференцироваться в клеточные линии, характерные для области повреждения, а также выделять паракринные факторы, направленные на стимуляцию регенеративных процессов в тканях.

МСК могут быть получены из костного мозга, жировой ткани, пуповинной крови и плаценты. Они могут дифференцироваться в различные клеточные линии, а именно, в остеобласты, хондробласты, адипоциты, миоциты и строму костного мозга. Предполагается, что эти клетки секретируют паракринные факторы, которые опосредуют их терапевтический эффект. Кроме того, *in vitro* эти клетки способны непосредственно дифференцироваться в ряд клеточных линий, таких как эндотелиоциты и кардиомиоцитоподобные клетки. Учитывая эти данные, важно определить ведущий механизм действия МСК, чтобы эффективно модифицировать этот терапевтический подход и увеличить его эффективность.

Диссертационное исследование Карпова Андрея Александровича содержит решение теоретических задач, важных для специалистов, занимающихся изучением патологии сердечно-сосудистой системы и клеточной терапией болезней системы кровообращения. Кроме того, оно ориентировано на поиск подходов для решения сложной клинической задачи в кардиологии - повышения эффективности клеточной терапии ишемического повреждения сердца. С этих позиций диссертационное исследование Карпова А.А., предусматривающее разработку путей решения данных проблем, отвечает современным требованиям в данной области, а выбранная тема, вне всякого сомнения, является актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Карпова А.А. получены новые данные о роли паракринных факторов в кардиопротективном действии МСК. Обоснована их

ведущая роль в механизме реализации благоприятных эффектов клеточной терапии на миокард путем сравнения эффектов нативных и микроинкапсулированных стволовых клеток. Продемонстрирована аритмогенная безопасность применения нативных и микроинкапсулированных МСК при их интрамиокардиальной трансплантации. Кроме того, в работе продемонстрировано более значимое влияние МСК из костного мозга на морфофункциональные параметры сердца после ИМ по сравнению со стволовыми клетками из жировой ткани. Эти новые научные данные указывают на существенные отличия в эффектах популяций МСК, выделенных из разных тканей.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные автором результаты представляют значимость как для фундаментальной науки, так и для практической деятельности врача-кардиолога. Данные, представленные в работе А.А. Карпова, позволяют в значительной степени расширить теоретические представления о механизме действия мезенхимных стволовых клеток и роли паракринных факторов в реализации кардиорепаративного эффекта МСК. В ходе работы был разработан протокол микроинкапсулирования клеточных продуктов, что позволяет изолированно изучать механизмы действия паракринных факторов, секретлируемых стволовыми клетками.

На основе выявленных различий при сравнении эффективности МСК из костного мозга и жировой ткани, обосновано преимущество дальнейшего исследования МСК из костного мозга для клинического применения в терапии ИМ. В ходе работы установлено отсутствие увеличения частоты возникновения аритмий после интрамиокардиального введения нативных и микроинкапсулированных МСК крысам, что служит предпосылкой обоснования их аритмогенной безопасности при применении в клинической практике.

Полученные данные могут быть использованы для разработки технологии лечения больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, основанной на применении комбинации паракринных факторов, секретлируемых МСК.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные автором результаты представляют значимость как для фундаментальной науки, так и для практической деятельности врача-кардиолога. Данные, представленные в работе А.А. Карпова, позволяют в значительной степени расширить теоретические представления о механизме действия мезенхимных стволовых клеток и роли паракринных факторов в реализации кардиорепаративного эффекта МСК. В ходе работы был разработан протокол микроинкапсулирования клеточных продуктов, что позволяет изолированно изучать механизмы действия паракринных факторов, секретлируемых стволовыми клетками.

На основе выявленных различий при сравнении эффективности МСК из костного мозга и жировой ткани, обосновано преимущество дальнейшего исследования МСК из костного мозга для клинического применения в терапии ИМ. В ходе работы установлено отсутствие увеличения частоты возникновения аритмий после интрамиокардиального введения нативных и микроинкапсулированных МСК крысам, что служит предпосылкой обоснования их аритмогенной безопасности при применении в клинической практике.

Полученные данные могут быть использованы для разработки технологии лечения больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, основанной на применении комбинации паракринных факторов, секретлируемых МСК.

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре хирургических болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Получен

патент на изобретение №2618435 «Способ микроинкапсулирования стволовых клеток».

В исследовании были применены современные метода сбора, систематизации и обработки информации.

Структура и содержание работы

Форма и способ изложения материалов исследования соответствует требованиям к научным работам. Работа представлена доступным языком, хорошо и наглядно иллюстрирована. Диссертационное исследование оформлено в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Представленное диссертационное исследование А.А. Карпова имеет традиционную структуру и изложено на 126 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами, 16 рисунками. Список литературы содержит 264 источника (51 – русскоязычных и 213 – зарубежных).

Цели и задачи сформулированы четко, задачи исследования соответствуют поставленной цели. Во введении автор обосновывает выбор темы, ее практическую и теоретическую значимость, методологию и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы последовательно изложена информация об исследованиях, проведенных за последние 20 лет по изучаемой тематике, раскрыты преимущества и недостатки клеточной терапии, возможные механизмы действия и пути дальнейшего развития этого терапевтического направления.

Глава, посвященная материалам и методам, состоит из описания экспериментального дизайна с последующим детальным изложением всех методик, которые были использованы в работе.

В третьей главе приводится описание результатов: получены данные о различиях в эффективности применения МСК из разных источников, приведены данные о разработанном протоколе микроинкапсулирования стволовых клеток, оценена роль паракринных факторов в общем кардиопротективном действии МСК, а также изучен риск развития аритмогенного действия стволовых клеток, введенных интрамиокардиально.

В работе Карпова А.А. было использовано достаточное количество экспериментальных животных (139). Кроме того, использовался широкий круг экспериментальных и лабораторных методик: культивирование клеток, иммуноферментный анализ, моделирование ишемического и ишемического-реперфузионного повреждения сердца у крыс, эхокардиографическое исследование, телеметрическая регистрация электрокардиографического сигнала, гистологическое исследование. Все это обеспечило выполнение поставленных задач исследования на должном методическом уровне.

В четвертой главе приводится анализ полученных результатов, сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями из отечественной и зарубежной литературы. Материал изложен логично и подводит к выводам диссертации.

В диссертационной работе поставленная цель достигнута.

Выводы отражают основные результаты работы, соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации конкретны и базируются на результатах работы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Автореферат полностью отражает цель, задачи, положения, выносимые на защиту, основные результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации.

Тема и содержание диссертационной работы А.А. Карпова полностью соответствует паспорту научных специальностей 14.01.05 - кардиология, 14.03.03 - патологическая физиология.

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 публикаций из них 7 статей, в том числе: 4 – в изданиях, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий», 2 – в рецензируемых международных журналах. Получен патент на изобретение №2618435 «Способ микроинкапсулирования стволовых клеток».

Результаты исследования доложены на ключевых кардиологических специализированных конференциях и конгрессах.

Таким образом, работу характеризует достаточный объем экспериментального материала, высокий научно-методический уровень и корректный статистический анализ полученных данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе на теоретических и клинических кафедрах в медицинских высших учебных заведениях в процессе преподавания кардиологии и патологической физиологии, а также для последипломной подготовки специалистов по разделам «Кардиология», «Сердечно-сосудистая хирургия».

На основе полученных данных МСК из костного мозга можно рассматривать как перспективные объекты для клеточной терапии ишемического-реперфузионного повреждения сердца. Разработанный подход к микроинкапсулированию стволовых клеток может быть использован для изучения паракринных эффектов, повышения иммунотолерантности и безопасности клеточной терапии не только в кардиологии, но и в других областях регенеративной медицины. С учетом выявленной значимости паракринных факторов в механизме действия МСК, целесообразно проведение дальнейших исследований по применению комбинации паракринных факторов, секретлируемых МСК, в терапии ИМ в качестве альтернативы применению самих стволовых клеток.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заключение

Диссертация Карпова Андрея Александровича на тему «Влияние мезенхимных стволовых клеток на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения при их интрамиокардиальной трансплантации», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и получены новые научные данные, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, представляющей интерес для современной биомедицинской науки, имеющей важное значение в области кардиологии и патологической физиологии - оценка вклада секретлируемых стволовыми клетками паракринных факторов в реализацию кардиорепаративного действия МСК для повышения эффективности клеточной терапии ишемической болезни сердца.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.; № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр военно-морской терапии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования

«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 21 от «23» мая 2018 года).

Начальник кафедры военно-морской терапии

доктор медицинских наук, доцент

Черкашин Дмитрий Викторович

Заведующий кафедрой патологической физиологии

доктор медицинских наук, профессор

Заслуженный деятель науки РФ

Цыган Василий Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Черкашина Д.В. и доктора медицинских наук, профессора Цыгана В.Н. заверяю

Начальник отдела кадров

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д.Е. Гусев

Полное наименование организации

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Сокращенное название организации

Руководитель организации

Фисун Александр Яковлевич
доктор медицинских наук профессор
член-корреспондент РАН

Адрес организации

улица Академика Лебедева, д. 6, литера Ж, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044

Телефон/факс

(812)292-32-73

Адрес эл .почты

vmeda-na@mil.ru

Веб- сайт

<http://www.vmeda.org>

Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв

Черкашин Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова