

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

на диссертацию представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2. — патологическая анатомия. Исполнитель: Макаров Игорь Александрович, тема диссертационного исследования: «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции»

### **Актуальность темы**

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) – это инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус впервые был обнаружен в конце 2019 года в г. Ухань, Китай и широко распространилась по всему миру. Так по состоянию на ноябрь 2023 г. в мире было зарегистрировано более 770 000 000 случаев заболевания и почти 7 000 000 случаев смерти.

В последнее время все чаще говорится о том, что COVID-19 может вызывать серьезные повреждения сердечно-сосудистой системы. По данным систематических обзоров и метаанализов, около 8% пациентов с COVID-19 имеют повреждения миокарда, которые могут проявляться повышением уровней сердечных и изменениями на электрокардиограмме, что прямо указывает на вовлеченность сердечно-сосудистой системы в патогенез заболевания. Также ряд клинических исследований показали, что пациенты с COVID-19, у которых были обнаружены повреждения миокарда, имеют повышенный риск развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, а также худший прогноз среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

В то время как данные о клинических проявлениях сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 достаточно обширны, морфологические доказательства влияния SARS-CoV-2 на сердце ограничены. Это связано с рядом факторов:

- Высокая загруженность патологоанатомов во время пандемии.
- Ограниченность медицинских ресурсов.
- Отсутствие проведения патологоанатомических вскрытий пациентов с COVID-19 в некоторых странах.
- Отсутствие адекватного забора биоматериала при вскрытии.
- Трудность получения ткани миокарда пациентов, у которых произошло развитие отдаленных последствий коронавирусной инфекции.

Только комплексное клинико-морфологическое исследование миокарда способно прояснить патогенез воздействия SARS-CoV-2 на миокард и сформировать теоретическую базу патогенетической терапии сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции, что делает данную диссертационную работу актуальной и своевременной.

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

Проведенное исследование охватывает обширную выборку пациентов, что обеспечивает надежную основу для выводов. Методы статистического анализа, примененные в исследовании, являются адекватными и обеспечивают достоверность результатов.

В рамках исследования осуществлен всесторонний анализ клинических и морфологических данных, включая стандартное гистологическое исследование, а также иммуногистохимическое и иммунофлуоресцентное исследование. Кроме того, для части

пациентов было выполнено ультраструктурное и молекулярно-биологическое исследование ткани миокарда, что делает работу уникальной и повышает уровень доказательства полученных данных.

### **Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики**

Актуальное исследование, направленное на анализ воздействия COVID-19 на миокард, приобретает важное значение в свете современных вызовов в области здравоохранения. Эта работа привносит существенный вклад в расширение наших знаний о механизмах, лежащих в основе повреждения миокарда при данной инфекции.

В исследовании было показано, что ключевую роль в патогенезе повреждения миокарда при COVID-19 играет ангиопатия, вызванная длительным прямым вирусным поражением эндотелиальных клеток сосудов, а также её осложнения в виде тромбозов, кровоизлияний и некрозов.

Также установлено, что распространенность миокардита при COVID-19 оказывается невысокой, а прямая этиологическая связь SARS-CoV-2 с развитием миокардита вызывает сомнения. Антигены SARS-CoV-2 локализуются в эндотелии, перицитах и макрофагах миокарда, что согласуется с результатами зарубежных исследований.

В диссертационной работе впервые было выявлено значительное увеличение числа CD68+ макрофагов и уменьшение или в ряде случаев исчезновение экспрессии маркеров активации эндотелия сосудов в миокарде в постострую фазу COVID-19. Это фундаментальное знание имеет потенциал значительно углубить понимание механизмов поражения миокарда после перенесенного COVID-19.

Также в исследовании подтверждено, что SARS-CoV-2 способен продолжительно персистировать в эндотелии сосудов и эндокарде, что также может играть роль в разработке методов лечения и профилактике отсроченных последствий COVID-19.

В дополнении к вышесказанному, часть работы, посвященной исследованию миокарда пациентов после трансплантации сердца, также является важной и актуальной. Это обусловлено все более частым упоминанием коронавирусной инфекции как фактора, способствующего развитию криза отторжения сердечного трансплантата. В диссертационном исследовании четко показано, что коронавирусная инфекция может стимулировать или косвенно влиять на длительность течения криза гуморального отторжения трансплантата, однако в работе не выявлено прямых связей с инфицированием SARS-CoV-2 и развитием криза отторжения. Эти данные являются крайне важными для практической трансплантологии, особенно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Одним из весомых преимуществ данной работы является привлечение большого объёма материала диссертационного исследования, и адекватная программируемая статистическая обработка данных на языке программирования Python. Диссертация посвящена изучению патологических изменений в миокарде при коронавирусной инфекции, написана в классическом стиле.

В разделе “Введение” автором кратко обозначена актуальность изучаемой проблемы, текущие наработки других авторов и на основе вышеописанных данных сформулирована цель и задачи исследования. Также описана научная новизна, даны практические рекомендации на основании проведенной работы. В частности, декларируется, что

“морфологическим проявлением острого COVID-19 в миокарде является активация эндотелия, дисэндотелиоз и его осложнения в виде тромбозов, кровоизлияний и некрозов”.

В главе “Современные представления о коронавирусной инфекции” автором ёмко представлена современная информация об эпидемиологии, патогенезе, морфологии новой коронавирусной инфекции. Особое внимание уделено аспектом повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Кратко указаны нерешенные задачи и актуальные вопросы будущим исследователям.

В главе “Материалы и методы исследования” подробно описаны исследуемые выборки исследования, чётко прописаны критерии включения и невключения пациентов в работу, иллюстративно показан дизайн диссертационного исследования. Также в этом разделе работы дано подробное описание методов исследования с указаниями фирм и производителей используемого оборудования и антител, что повышает воспроизводимость полученных результатов. Помимо этого, представлено и описание статистических методов обработки данных, а также пример программного кода.

В главе “Результаты собственных исследований” представлены подробные описания клинических и морфологических данных пациентов в первые 4 волны коронавирусной инфекции, представлены репрезентативные клинические случаи, схемы лечения больных и характерные морфологические изменения в миокарде. Далее произведено сравнительное исследование морфологических изменений в различные волны коронавирусной инфекции, установившее, что первая волна коронавирусной инфекции имела наиболее выраженные структурные изменения в миокарде по сравнению с последующими. Также в этой главе описаны клинические и морфологические данные пациентов с постострым коронавирусным синдромом с клиническим

подозрением на лимфоцитарный миокардит, приведены данные иммуногистохимического, иммунофлюоресцентного и ультраструктурного исследований.

В главе “Обсуждение результатов исследования” автор обобщил и сравнил полученные данные с литературными.

Выводы диссертации соответствуют цели исследования и установленным задачам. Автор предлагает обоснованные практические рекомендации, которые могут помочь практикующим врачам-патологоанатомам в диагностике повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Работа содержит достаточное количество иллюстративного материала, таблицы чётко читаемы, не перегружены. Список литературы внушительен, включает 188 источников, из них 8 отечественных и 180 зарубежных.

### **Значимость научных результатов для науки и практики**

Основные результаты диссертационной работы представлены на научных конференциях, в том числе на конференциях с международным участием, а также опубликованы в научных журналах, индексируемых базами данных Scopus, Web of Science, РИНЦ. Из них 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия. Результаты исследования внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава

России, СПб ГБУЗ "Городское патолого-анатомическое бюро", ФГБУ ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС России.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций. Таким образом, диссертационная работа Макарова Игоря Александровича представляется законченным научным исследованием, выполненным автором на высоком методическом уровне. Принципиальных замечаний по работе нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Почему, на Ваш взгляд, иммунофенотипирование клеток макрофагального ряда среди воспалительного инфильтрата в миокарде не должно ограничиваться только использованием анти-CD68?

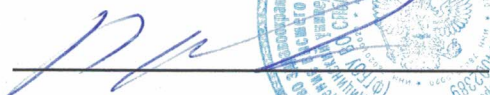
### **Заключение**

В целом, диссертационная работа Макарова Игоря Александровича под руководством доктора медицинских наук, профессора Любови Борисовны Митрофановой на тему «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины и патологической анатомии в частности. Полученные данные фундаментально расширяют представления о патогенезе COVID-19. Диссертация по актуальности, объёму проведенных исследований, а также научной и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присвоения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 в редакции от 26.10.2023 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д.Д. Лохова СПбГПМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор



(подпись)



Насыров Руслан Абдуллаевич

Контактная информация;

ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ

194100, г.С-Петербург, ул.Литовская, д.2

Тел.:8-921-338-36-98

e-mail: rrm99@mail.ru

« 18 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2023 г.