

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



«16» 12 2023 г.

рег. № 4/16/1146

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Макарова Игоря Александровича на тему «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

3.3.2. Патологическая анатомия.

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

Пандемия COVID-19 стала одной из главных проблем здравоохранения в XXI веке и оказала значительное влияние на мировое здравоохранение. Помимо широко известных эффектов вируса SARS-CoV-2 на дыхательную систему с самого начала пандемии обсуждалась возможность системного воздействия вируса. По мере накопления данных было установлено, что COVID-19 может вызывать серьезные повреждения сердечно-сосудистой системы у 5-10% пациентов согласно разным литературным источникам.

Клинически вовлечение сердечно-сосудистой системы в патогенез заболевания подтверждалось наличием у пациентов в острой фазе коронавирусной инфекции таких симптомов как боль в груди, учащенное сердцебиение, одышка, обмороки и чувство замирания сердцебиения. Также в пользу воздействия коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему стали данные о том, что у ряда пациентов во время острой фазы

инфекции было задокументированное повышение уровней сердечных биомаркеров, таких как тропонин I, КФК-МВ, ЛДГ.

Понимание механизмов поражения миокарда при COVID-19 имеет важное значение для разработки эффективных стратегий диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с этим заболеванием.

Однако, несмотря на высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, морфологические доказательства влияния SARS-CoV-2 на сердце ограничены, и только комплексное клинкоморфологическое исследование способно прояснить патогенез воздействия SARS-CoV-2 на миокард и сформировать теоретическую базу патогенетической терапии сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции.

В связи с этим, исследование, посвященное изучению влияния COVID-19 на миокард, является актуальным и имеет важное научное и практическое значение.

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

Исследование, проведенное Макаровым И.А., посвящено изучению влияния COVID-19 на миокард. Работа имеет важное значение, поскольку вносит значительный вклад в понимание механизмов поражения миокарда при этой инфекции.

Исследование показало, что ведущую роль в патогенезе повреждения миокарда при COVID-19 играет ангиопатия, вызванная персистенцией вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках сосудов. Ангиопатия приводит к повреждению эндотелия, что может вызывать тромбозы, кровоизлияния и некрозы. Это согласуется с данными других исследований, которые также показали, что ведущим патогенетическим звеном в воздействии вируса SARS-CoV-2 на миокард является эндотелиальная дисфункция.

Также было показано, что распространенность миокардита при COVID-19 невысока, а прямая этиологическая роль SARS-CoV-2 в развитии миокардита сомнительна. Антигены SARS-CoV-2 локализуются преимущественно в эндотелии, перицитах и макрофагах миокарда. Это согласуется с данными других исследований, которые также доказали возможность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток, клеток моноцитарно-макрофагальной системы и перицитов.

Исследование впервые выявило, что морфологическим проявлением постострого COVID-19 в миокарде является достоверное увеличение количества CD68+макрофагов и снижение/исчезновение экспрессии маркеров активации эндотелия сосудов. Это является новым и важным открытием, которое может помочь в понимании механизмов повреждения миокарда при постостром COVID-19. Также была подтверждена способность SARS-CoV-2 длительно персистировать в эндотелии сосудов и эндокарда. Это согласуется с данными других работ, посвященных отдаленным последствиям COVID-19.

Наконец, в диссертационной работе показано, что коронавирус в состоянии непродуктивной персистенции может стимулировать и утяжелять течение криза гуморального отторжения при трансплантации сердца. Это является важным открытием, которое может помочь в профилактике и лечении осложнений трансплантации сердца.

В целом, исследование является хорошо спланированным и выполненным. Оно вносит значительный вклад в понимание механизмов поражения миокарда при COVID-19. Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений COVID-19.

Значимость научных результатов для науки и практики

Результаты данной работы имеют важное значение для теории и практики патологической анатомии. Проведенной клинико-морфологическое исследование с использованием широкого комплекса методов (макроскопического, гистологического, гистохимического,

иммуногистохимического, иммунофлюоресцентного, ультраструктурного, молекулярно-биологического) у пациентов четырех волн острого и постострого COVID-19 позволило существенно расширить горизонты понимания закономерностей развития патологических процессов в миокарде при коронавирусной инфекции, повысить точность их диагностики, создать теоретическую базу для обоснования патогенетической терапии этих пациентов, в основе которой стала оценка соотношения прямого и непрямого повреждения миокарда при COVID-19, обосновании рисков развития кризов гуморального отторжения при трансплантации сердца.

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения Университетской клиники, в учебный процесс кафедры патологической анатомии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также в практическую работу СПб ГБУЗ "Городское патолого-анатомическое бюро", патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС России. Они могут быть использованы для дальнейшего поиска оптимальных методов патологоанатомической диагностики и эффективных способов коррекции состояний, связанных с инфекционным поражением миокарда.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на научных конференциях, в том числе международных, и опубликованы в научных журналах, индексируемых международными базами данных Scopus, Web of Science и РИНЦ. Из них четыре статьи были 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.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций,

заклучения и списка литературы. Работа содержит 47 рисунков и 16 таблиц, что позволяет подтвердить объективность данной работы. Библиографический указатель включает 188 источников, из них 8 отечественных и 180 зарубежных. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста.

Цель работы заключалась в изучении морфологических изменений в сердце у пациентов с острым и постострым COVID-19. Эта цель была выполнена. Для достижения цели были поставлены и решены 5 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и полностью соответствуют полученным результатам.

Во введении автор обосновал актуальность исследования и современное состояние изучаемого вопроса. В обзоре литературы автор представил подробную информацию об истории изучения воздействия коронавируса на миокард, современных представлениях о его морфологических и клинических проявлениях. В главе посвященной описанию материалов и методов исследования автором представлены сведения о клиническом и морфологическом материале исследования, подробно рассмотрены использованные методы, включающие гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, морфометрический методы, иммунофлюоресцентное и молекулярно-биологическое исследование и электронная микроскопия, а также методы статистической обработки полученных результатов. Количество включенных в исследование пациентов адекватно и достаточно для получения статистически-значимых выводов. В рамках исследования был проведен комплексный анализ клинических и морфологических данных, включая стандартное гистологическое исследование, иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследование. Для части пациентов также выполнено молекулярно-биологическое исследование и электронная микроскопия ткани миокарда. Используемые для оценки статистических взаимосвязей методы были адекватны. В главе, содержащей результаты собственных исследований, автор представил установленные патоморфологические и иммуноморфологические

изменения миокарда у умерших пациентов в острую фазу коронавирусной инфекции. Он также представил результаты сравнительного анализа морфологических изменений 4 волн коронавирусной инфекции и морфологические данные изменений миокарда в постостром периоде коронавирусной инфекции. В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор обобщил данные исследования и сравнил их с тенденциями в современной мировой литературе, а также произвел их тщательное сопоставление с результатами исследований других авторов. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, логически вытекают из полученных результатов и подтверждаются полученными данными. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные автором результаты, а также сформулированные на основе их анализа выводы должны быть использованы при разработке стандартов диагностики патологических процессов в миокарде при коронавирусной инфекции, выработке стратегии их фармакологической коррекции и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Методологические подходы, использованные автором в представленном исследовании, могут применяться при исследовании миокардитов различной инфекционной этиологии, а также при оценке влияния инфекционных агентов на формирование различных, в том числе и эпигенетических, изменений в кардиомиоцитах.

Полученные данные могут быть использованы в учебном процессе для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных учреждениях, а также в программах циклов повышения квалификации и тематических семинаров.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по работе нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Имеются ли у Вас данные о способности вируса SARS-CoV-2 косвенно или напрямую индуцировать развитие опухолей легких?
2. Ваше исследование сосредоточено в большей степени на изучении морфологических изменений в миокарде, однако, наблюдали ли Вы COVID-19-ассоциированное поражение перикарда и эндокарда в ходе проведения диссертационного исследования?

Заключение

Диссертационная работа Макарова Игоря Александровича на тему «Морфологические изменения в миокарде при острой и постострой коронавирусной инфекции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – определение влияния коронавируса на ткань миокарда как в остром, так и в постостром периоде инфекции, имеющей существенное значение для развития патологической анатомии и медицинского знания в целом.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, протокол № 12/23 от 19 декабря 2023 г.

Заведующий кафедрой патологической анатомии
доктор медицинских наук
профессор


Чирский Вадим Семёнович

Профессор кафедры патологической анатомии
доктор медицинских наук
профессор



Тимофеев Игорь Владимирович

Подписи профессора Чирского В.С. и профессора Тимофеева И.В. заверяю.

Начальник отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров)

кандидат медицинских наук, доцент


Овчинников Дмитрий Валерьевич


Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Телефон +7 (812) 667-71-18, e-mail: vmeda-nio@mil.ru