

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

22.09.2023 № 02-05-106 60/23

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

А.О. Конради

« 22 » Сентября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Богданова Льва Александровича на тему: «Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неоинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы рецензируемой работы

Несмотря на развитие и внедрение новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероз и связанные с ним нозологии – ишемическая болезнь сердца и ишемический инсульт остаются ведущей причиной инвалидности и смертности среди трудоспособного населения. В связи с этим исследования этиологии и патогенеза воспаления

сосудистой стенки представляют собой особую важность для патофизиологии сердечно-сосудистой системы, а также для разработки новых методов фармакотерапии, направленных на профилактику и разрешение воспалительных процессов в артериях. Классическими примерами успешно проведенных клинических испытаний противовоспалительных препаратов в первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике являются CANTOS (тестирование моноклонального антитела канакинумаба к интерлейкину-1 β у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда), CIRT (тестирование низких доз метотрексата у пациентов после инфаркта миокарда или с многососудистым поражением коронарных артерий на фоне сахарного диабета или метаболического синдрома), COLCOT (тестирование колхицина у пациентов с только что перенесенным инфарктом миокарда) и LoDoCo2 (тестирование колхицина у пациентов с хроническим коронарным синдромом). Данные рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования, а также их мета-анализ показали перспективность внутривенного применения селективного ингибитора интерлейкина-1 β канакинумаба и перорального применения антимитотического препарата колхицина у пациентов после инфаркта миокарда (для предотвращения последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) и у больных с хроническим коронарным синдромом (для профилактики первичных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий).

Рецензируемое диссертационное исследование фокусируется на поиске взаимосвязей между дисрегуляцией кровоснабжения сосудистой стенки, развитием в ней воспаления и формированием неоинтимы. Поскольку неоваскуляризация адвентиции предшествует формированию неоинтимы и развитию субклинического атеросклероза, изучение влияния изменения количественных параметров *vasa vasorum* на активность воспалительного процесса в сосудистой стенке представляется актуальным. Воздействие триггеров дисфункции эндотелия на изменение параметров кровоснабжения и воспаления сосудистой стенки также ранее активно не изучалось. Всё это

делает рецензируемое исследование актуальным, обуславливает его научную новизну, патофизиологическую значимость и потенциал трансляции его результатов в клиническую практику.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Теоретическая значимость работы состоит в определении взаимосвязей между интенсивностью кровоснабжения и воспаления в сосудистой стенке, а также в определении воздействия триггеров дисфункции эндотелия на эти процессы. Кроме того, весьма интересна часть работы, касающаяся анализа дифференциальной патофизиологической значимости различных паттернов локализации микрососудов неоинтимы (концентрированно возле очагов кальцификации или равномерно по всей площади неоинтимы). Результаты диссертационной работы имеют трансляционную значимость для патофизиологического обоснования последующих доклинических и клинических испытаний, а также могут быть использованы в практической медицине с целью срочной гистологической (*cito*) оценки состояния кондуитов при проведении коронарного шунтирования и выбора кондуитов с минимально выраженным воспалительным процессом.

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

Научная новизна диссертации обусловлена сочетанием в исследовании двух экспериментальных моделей (подвергшиеся ангиопластике брюшной аорты крысы Wistar с индуцированной дисфункцией эндотелия и без нее) и двух клиничко-патофизиологических сценариев (хронический коронарный синдром и хроническая ишемия головного мозга). Следует отметить выраженный методологический компонент работы, поскольку де-факто автором была проведена полная ревизия существующей методологии гистологической оценки выраженности кровоснабжения и воспаления сосудистой стенки. Автором продемонстрировано, что идентификация сосудов микроциркуляторного русла может с высокой точностью осуществляться посредством иммуноокрашивания с использованием антител к маркерам

гладких миоцитов (к примеру, α -SMA и SM-MHC). В отличие от традиционно применяемых для этой цели маркеров эндотелиальных клеток приведенные маркеры гладких миоцитов позволяют проводить количественный анализ параметров микрососудов даже при изменении их геометрии, что имеет особую актуальность в изучении неоваскуляризации при патологиях различных органов. Также была выявлена связь МПО⁺ кластеров с развитием воспаления сосудистой стенки. Данные результаты характеризуются научной новизной и заслуживают использования другими исследовательскими группами.

Независимо от экспериментальной или клинической модели (в особенности при воздействии триггеров дисфункции эндотелия) наблюдалась прямая корреляционная связь между интенсивностью воспалительного процесса (отражаемого количеством, площадью и плотностью МПО⁺ кластеров) и избыточностью кровоснабжения сосудистой стенки (отражаемого количеством, площадью и плотностью новообразованных сосудов), а также стенозом сосудистого просвета, отражаемого формированием неоинтимы. Кроме того, диссертантом было выявлено двойственное влияние сети микрососудов атеросклеротической бляшки на увеличение объема неоинтимы. Расположение данных микрососудов вблизи очагов кальцификации стабилизировало атеросклеротическую бляшку (вероятно, являясь одним из путей поступления фосфата кальция для ее роста), а при хаотичном расположении по всей неоинтима дестабилизировало ее (вероятно, из-за высокой проницаемости таких микрососудов и развития внутрибляшечных кровоизлияний). Научную новизну представленных результатов также следует оценить как весьма высокую.

Анализ материала и методов исследования

Материалы и методы исследования подробно изложены в диссертационной работе. В качестве животных для экспериментальных моделей автором были выбраны крысы стока Wistar, в норме не имеющие гиперлипидемии и иных факторов сердечно-сосудистого риска, что позволило

акцентироваться непосредственно на механической травме (баллоном для ангиопластики) и дисфункции эндотелия без участия иных атерогенных факторов. Все этические нормы по работе с животными при проведении исследований были соблюдены. Широкий спектр использованных гистологических методов оценки *vasa vasorum* и МРО⁺ кластеров позволил объективно провести количественную оценку и установить практическую ценность различных параметров для анализа кровоснабжения сосудистой стенки, развития в ней воспаления и формирования неинтимы. Предварительный сравнительный анализ ценности различных иммунных маркеров минимизировал возможность ошибки при подсчете количества и площади *vasa vasorum* и МРО⁺ кластеров, в том числе позволив провести анализ геометрии спазмированных или спавшихся при пробоподготовке капилляров.

Для визуализации последствий механического повреждения автором были применены классическое окрашивание сосудистой стенки гематоксилином и эозином (первая экспериментальная модель) и сканирующая электронная микроскопия в обратно-рассеянных электронах (вторая экспериментальная модель), что позволило не только оценить общее состояние артерий, но и провести их ультраструктурный анализ. Именно использование электронной микроскопии позволило подтвердить полученные в первой экспериментальной модели данные по связи объема кровоснабжения сосудистой стенки с развитием в ней воспалительного процесса и формированием неинтимы.

Для оценки клинико-патофизиологических сценариев (гемодинамически значимого атеросклероза коронарного и каротидного бассейнов) диссертантом был также выбран метод сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах, который позволил сохранить интактными кальцификаты в составе бляшек и провести анализ взаиморасположения микрососудов и очагов минерализации внутри бляшки, а также выполнить количественную оценку сосудистой геометрии при высоком разрешении.

Автор уделил особое внимание определению патофизиологической значимости количественных параметров *vasa vasorum* и МПО⁺ кластеров в развитии патологии артериального и венозного русла, используя различные кондуиты для коронарного шунтирования – внутреннюю грудную артерию и большую подкожную вену, при этом адвентициальное кровоснабжение большой подкожной вены влияло на формирование неоинтимы более существенно, чем таковое во внутренней грудной артерии.

Соответствие методологии целям и задачам исследования, а также достоверность результатов исследования сомнений не вызывают, количество экспериментальных повторов или клинических наблюдений достаточно для адекватного статистического анализа. Выводы основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 136 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 178 источников. Работа иллюстрирована 3 таблицами и 45 рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Данные, представленные в диссертации, могут быть внедрены в учебный процесс медицинских университетов и факультетов, а также биологических факультетов в рамках преподавания патофизиологии сердечно-сосудистой системы, а также при дальнейшем изучении влияния кровоснабжения сосудистой стенки на процесс воспаления.

Апробация работы

Результаты настоящего исследования были доложены и широко обсуждены на ряде профильных российских и международных конгрессов. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 работ в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего

образования РФ, в том числе 5 работ в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 2 – в международной базе данных Web of Science. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному диссертационному исследованию Л. А. Богданова нет.

Диссертация и отзыв обсуждены на совместном заседании Института экспериментальной медицины и кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №7 от 22 сентября 2023 года).

Заключение

Диссертационная работа Льва Александровича Богданова на тему «Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неоинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне под руководством доктора медицинских наук Антона Геннадьевича Кутихина. Диссертационное исследование посвящено изучению роли избыточного кровоснабжения сосудистой стенки и периваскулярной жировой ткани в патогенезе сосудистого воспаления и формирования неоинтимы. В диссертационной работе Л.А. Богданова показано, что интенсивность адвентициального и периваскулярного кровоснабжения напрямую коррелирует с выраженностью сосудистого воспаления и объемом формируемой неоинтимы, разработаны подходы к анализу количественных параметров сосудистого кровоснабжения и воспаления, выявлены оптимальные количественные параметры для оценки данных процессов. Таким образом, диссертационная работа Л.А. Богданова решает научную задачу анализа связи кровоснабжения, воспаления и формирования неоинтимы в сосудах артериального и венозного русла, в том числе в контексте рестеноза и атеросклероза и обосновывает разработанную Л.А. Богдановым

методологию ее решения. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и логически вытекают из содержания работы. Помимо своей значимости для патофизиологической физиологии, диссертационная работа Л.А. Богданова также предлагает алгоритмы для гистологического анализа кровоснабжения и воспаления в кондуитах для коронарного шунтирования, которые возможно применять непосредственно в процессе оперативного вмешательства. Таким образом, по своей актуальности и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация Л.А. Богданова полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», учрежденном Постановлением Правительства от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Директор Института экспериментальной
медицины, профессор и член-корр. РАН,
д.м.н., заведующий кафедрой
патологической физиологии Института
медицинского образования ФГБУ
«НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава
России



М.М. Галагудза

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

тел. 8 (812) 702-37-30

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

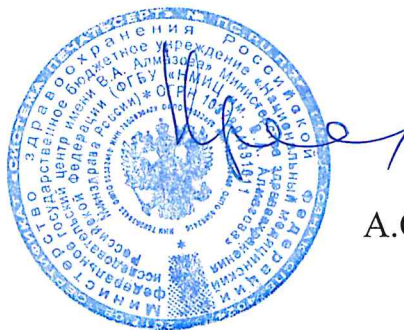
Подпись профессора и член-корр. РАН, доктора медицинских наук
Михаила Михайловича Галагудзы заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин