

СВЕДЕНИЯ

о результатах публичной защиты

Богданова Льва Александровича

1. Богданов Лев Александрович

2. Диссертация на тему: ««Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)», представленная в диссертационный совет для защиты по специальности: 3.3.3 Патологическая физиология (биологические науки).

3. На заседании 20.10.2023 г. диссертационный совет 24.1.187.01 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» принял решение присудить Богданову Льву Александровичу учёную степень кандидата биологических наук.

4. Фамилии и инициалы членов диссертационного совета в количестве 19 человека (16 очно, 3 - удаленно), присутствовавших на заседании при защите диссертации:

Очно: д.м.н., член-корр. РАН Рычкова Л.В. (председатель заседания диссовета), д.б.н. Гребенкина Л.А.(Ученый секретарь), д.м.н. Баирова Т.А., д.м.н. Бугун О.В., д.б.н. Даренская М.А., д.б.н. Данчинова Г.А., д.м.н. Данусевич И.Н., д.м.н., профессор Кoryтов Л.И., д.м.н. Лабыгина А.В., д.м.н. Мадаева И.М., д.м.н. Огарков О.Б., д.м.н., профессор Петрова А.Г., д.м.н. Погодина А.В., д.б.н. Поляков В.М., д.б.н. Семёнова Н.В., д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.

Удаленно: д.м.н., академик РАН, профессор Колесникова Л.И. (председатель диссертационного совета), д.м.н., академик РАН, профессор Колесников С.И., д.м.н. Лещенко О.Я..

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.187.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.10. 2023 г., № 195

о присуждении Богданову Льву Александровичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неоинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)» по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки) принята к защите 17.08.2023 г. (протокол заседания №124/1) диссертационным советом 24.1.187.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (далее ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, а/я 221; приказ Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор) о создании диссертационного совета № 1925-1298 от 09.09.2009 г.; изменение состава внесены приказом Минобрнауки России от 22 мая 2023 г. №1097/нк).

Соискатель Богданов Лев Александрович, 1995 года рождения, в 2020 г. с отличием окончил ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» по направлению подготовки 06.04.01 Биология с присвоением квалификации магистр. В период подготовки диссертации с 2018 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (далее НИИ КПССЗ).

Диссертация выполнена на базе НИИ КПССЗ в лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Кутихин Антон Геннадьевич, НИИ КПССЗ, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, заведующий.

Официальные оппоненты: Собенин Игорь Александрович – доктор медицинских наук, НИИ экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории медицинской генетики; Полонская Яна Владимировна – доктор биологических наук, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, старший научный сотрудник - дали положительные отзывы на

диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ – представила положительное заключение, подписанное доктором медицинских наук, профессором, чл.-корр. РАН Галагудзой М. М. - директором Института экспериментальной медицины, заведующим кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России и утвержденное доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН А.О. Конради – заместителем генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ.

В отзыве отмечено, что диссертационная работа Л.А. 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.

Соискатель имеет по теме диссертации 11 опубликованных научных работ, из них 7 - в рецензируемых научных журналах, включенных ВАК Минобрнауки России в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ, из которых 5 работ – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus. Общий объем публикаций – 4,5 печатных листа. Авторский вклад составляет более 90%. В диссертации не содержится недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, а также отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования, результатов научных работ, выполненных в соавторстве без ссылок на соавторов. **Наиболее значимые работы:**

1. Сравнительное изучение vasa vasorum и неоинтимы в кондуитах для коронарного шунтирования / А. В. Фролов, А. А. Терехов, **Л. А. Богданов**, Р. А. Мухамадияров, А. Г. Кутихин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 121-126. Индексируется базой данных Scopus. Импакт-фактор РИНЦ 1,069.
2. Закономерности стабилизации атеросклеротической бляшки при различных сценариях кальцификации и васкуляризации неоинтимы / Н. Ю. Осяев, **Л. А. Богданов**, Р. А. Мухамадияров, А. Р. Шабаев, Д. К. Шишкова, В. Е. Маркова, О. В. Груздева, А. Г. Кутихин // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 34-42. Индексируется базой данных RSCI, Scopus. Импакт-фактор РИНЦ 1,583.
3. Сократительные белки сосудистых гладкомышечных клеток – универсальные маркеры сосудов микроциркуляторного русла / **Л. А. Богданов**, Е. А. Великанова, А. Ю. Канонькина, А. В. Фролов, Д. К. Шишкова, А. И. Лазебная, А. Г. Кутихин // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 162-176. Импакт-фактор РИНЦ 0,897.
4. Excessive Adventitial and Perivascular Vascularisation Correlates with Vascular Inflammation and Intimal Hyperplasia / **L. Bogdanov**, D. Shishkova, R. Mukhamadiyarov, E. Velikanova, A. Tsepokina, A. Terekhov, V. Koshelev, A. Kanonykina, A. Shabaev, A. Frolov, N. Zagorodnikov, A. Kutikhin // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. – Vol. 23, № 20. – 12156. Индексируется базой данных Scopus, Web of Science. Импакт-фактор 6,208.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы, без принципиальных замечаний, от: д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Ю.И. Рагино – руководителя НИИ терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск); д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН О.И. Уразовой – заведующего кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Томск); д.б.н., профессора А.Н. Орехова – главного научного сотрудника Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва); к.б.н. Н.Г. Никифорова – заведующего лабораторией ангиопатологии отдела общей патологии

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (г. Москва); д.б.н., профессора П.В. Авдоница – руководителя лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук (г. Москва). В отзыве д.б.н. И.В. Мильто – доцента, и.о. заведующего кафедрой морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Томск) содержатся замечания и вопросы, не носящие принципиального характера: 1) Не следует все кровеносные сосуды, идентифицируемые в стенке сосуда, ассоциировать с кровоснабжением сосуда и писать о его усилении, т.к. некоторые кровеносные сосуды патологически измененной стенки сосуда (например, при атеросклерозе) не являются полноценными, не функционируют и часто представляют собой трубчатые образования, замкнутые с обоих концов и не связанные с сосудистым руслом; 2) Нельзя признать удачными некоторые фразы, присутствующие в тексте автореферата, а именно: «спазмированные капилляры», т.к. стенка этих кровеносных сосудов лишена гладких миоцитов; «плотность клеток», очевидно, что подразумевается морфометрический показатель «плотность расположения (распределения) клеток»; «отношение неоинтимы к интиме», вероятно, речь идет о морфометрическом параметре «отношение толщины неоинтимы к толщине интимы» и др.; 3) При изложении материала диссертации следует избегать профессионального морфологического сленга и называть оболочки сосуда в соответствии с действующей Международной гистологической номенклатурой, а именно: внутренняя, средняя и наружная (адвентициальная) оболочки. Диссертант Л.А. Богданов выразил согласие с замечаниями рецензента. На вопрос: Что такое МПО (миелопероксидаза)+-кластеры? - диссертантом был дан удовлетворительный ответ.

Во всех отзывах отмечена актуальность представленной работы, теоретическая и практическая значимость, новизна полученных данных, а также соответствие диссертационной работы требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Выбор оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области патологической физиологии (наличием научных трудов в рецензируемых научных изданиях) и способностью определить научную ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработаны специфические методологические подходы для анализа выраженности сосудистого воспаления (детекция МПО⁺ кластеров, с помощью их иммунофенотипирования антителом к миелопероксидазе) и кровоснабжения сосудистой стенки (детекция vasa vasorum, с помощью иммунофенотипирования на маркеры ГМК: α -SMA и SM-MHC);
- выявлена значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,35-0,66$) между объемом кровоснабжения сосудистой стенки и выраженностью васкулита, отражаемого увеличением

МПО⁺ кластеров. Кроме того, продемонстрировано, что избыточное кровоснабжение и воспаление сосудистой стенки ассоциированы с образованием неоинтимы при моделировании сосудистой травмы у крыс Wistar;

- впервые доказаны с помощью модели механической сосудистой травмы аорты крыс Wistar ассоциативные связи между увеличением кровоснабжения адвентиции и околососудистой жировой ткани с внутривенным введением триггера эндотелиальной дисфункции кальций - фосфатных бионон;

- установлено, что предоперационная гипертрофия интимы в больших подкожных венах и внутренних грудных артериях, используемых в качестве кондуитов для коронарного шунтирования, чаще наблюдается в венозных кондуитах, а не в артериальных. Выявлена значимая корреляционная связь ($r = 0,32-0,44$) средней силы между количеством и плотностью vasa vasorum и предоперационной гипертрофией интимы венозных и артериальных кондуитов для коронарного шунтирования;

- выявлена значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,41$) между объемом кровоснабжения неоинтимы атеросклеротических бляшек и стенозом брахицефальных артерий у пациентов с атеросклерозом. Установлено, что кровоснабжение неоинтимы сонных артерий также выражено коррелирует с ее кальцификацией ($r = 0,52-0,63$), стабилизируя бляшку при формировании сосудов возле кальцификатов и способствуя ее разрыву при равномерном расположении сосудов по всей неоинтимае;

- обосновано, что для оценки состояния кровеносных сосудов правомерно использовать плотность vasa vasorum и плотность МПО⁺ кластеров (количественная или площадная плотность), где количественная площадь представляет собой площадь адвентиции или околососудистой жировой ткани на 1 vasa vasorum или МПО⁺ кластер, а площадная плотность vasa vasorum и МПО⁺ кластеров – площадь адвентиции и/или околососудистой жировой ткани на 1 мкм² vasa vasorum или МПО⁺ кластеров.

Теоретическая значимость исследования: полученные результаты позволяют расширить фундаментальные представления о патогенетических механизмах избыточного кровоснабжения сосудистой стенки и его связь с активностью протекающих в ней воспалительных процессов; предложен и обоснован алгоритм качественного и количественного анализа кровоснабжения и воспаления сосудистой стенки, что позволяет осуществлять объективную оценку состояния кровеносных сосудов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: полученные результаты внедрены в образовательный процесс кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедру генетики и фундаментальной медицины Института биологии, экологии и природных ресурсов ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Минобрнауки РФ. Разработанные лабораторные протоколы иммунофенотипирования внедрены в экспериментальную практику отдела экспериментальной медицины и лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ НИИ КПСЦЗ.

Оценка достоверности результатов исследования. О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют большой объем материала, широкий спектр выполненных исследований, многократные повторы экспериментов, использование современных методов исследования и статистической обработки результатов.

Личный вклад соискателя. Анализ литературы по теме диссертации, определение цели и задач исследования, разработка дизайна исследования, протоколов экспериментов, анализ и интерпретация результатов экспериментов, статистическая обработка данных, подготовка статей по теме диссертации, доклады по результатам исследования и написание диссертационной работы выполнены лично автором.

На заседании 20 октября 2023 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Богданова Л.А. соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; с изм. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168) и принял решение присудить Богданову Льву Александровичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного электронного голосования (с использованием платформы для проведения дистанционных голосований КРИПТОВЕЧЕ, Санкт-Петербургский государственный университет) диссертационный совет в количестве 19 человек, из них – 5 докторов наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета (16 человек присутствовали очно, 3 – удаленно), проголосовали: «за» – 19, «против» – нет.

Председатель заседания диссертационного совета
24.1.187.01, д-р мед. наук,
профессор РАН, чл.- корр. РАН



Л.В. Рычкова

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.1.187.01, д-р биол. наук



Л.А. Гребенкина

Дата оформления заключения: «23» октября 2023 г.