

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Копылова Филиппа Юрьевича на диссертационную работу А.А. Улыбышевой «Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность темы диссертации

Трансплантация сердца на сегодняшний день является единственным радикальным и эффективным методом лечения терминальной стадии застойной сердечной недостаточности. За последнее десятилетие число трансплантаций сердца в Российской Федерации многократно увеличилось, что предопределило необходимость решения задачи по обеспечению длительности выживания и улучшения качества жизни реципиентов сердца. Однако, несмотря на оптимизацию ведения пациентов в периоперационном и раннем посттрансплантационном периодах, нередко у реципиентов развивается субклиническая сердечная недостаточность на фоне посттрансплантационных осложнений и фибротических изменений в трансплантированном сердце. Формирование фиброза трансплантата является очень сложным и многофакторным процессом, в патогенез которого вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов.

Общепринятым методом верификации патологии миокарда, в т.ч. фибротических изменений в трансплантированном сердце, является эндомиокардиальная биопсия, выполнение которой сопряжено с ограничениями и рисками, присущими инвазивным методам исследования. Одним из перспективных направлений выявления фиброза в трансплантате с помощью неинвазивных методов может оказаться определение в крови уровней биомаркеров, участвующих в индуцировании фибротических процессов, а также являющихся индикаторами риска нежелательных событий, связанных с их развитием.

Диссертационная работа А.А. Улыбышевой, посвященная изучению диагностического значения галектина-3, нового маркера сердечной недостаточности, при остром отторжении и фиброзе миокарда трансплантированного сердца, обладает несомненной актуальностью и может способствовать пониманию тонких механизмов развития фибротических изменений в трансплантате, а также взаимодействия пересаженного органа с организмом реципиента.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть **высокую степень новизны исследований работы.**

В работе охарактеризованы новые данные о связи уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов острого отторжения, верифицированных по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований эндомиокардиальных биоптатов, а также впервые установлена связь уровня галектина-3 в плазме крови с наличием и характером фибротических изменений в миокарде трансплантата.

Автором рассчитана пороговая концентрация галектина-3, позволяющая выявить реципиентов с повышенной вероятностью наличия признаков фиброза в миокарде трансплантата. Впервые разработан оригинальный способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших острое отторжение, основанный на измерении уровня галектина-3 в плазме венозной крови. Данные, полученные в работе А.А. Улыбышевой, несомненно значимы и ранее не описаны в российской и зарубежной литературе.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Работа имеет высокую теоретическую и практическую ценность. Данные о связи галектина-3 с наличием верифицированных гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата позволяют получить дополнительное представление о процессах фиброобразования трансплантированного сердца. Полученные в ходе работы результаты изучения связи перенесенных кризов острого отторжения трансплантата с

развитием фиброза миокарда указывают на важную роль иммунных процессов в фиброгенезе пересаженного сердца. Более того, научный интерес представляют обнаруженный автором факт различий между острым клеточным и острым гуморальным отторжением в отношении их влияния на процессы фиброзирования трансплантата. Последнее может послужить основанием для понимания роли неизвестных ранее аспектов иммунных механизмов в формировании патологии трансплантата.

В ходе анализа, автору удалось установить, что сам по себе факт перенесенных кризов острого отторжения, безусловно связан с развитием фиброза, однако данные о числе эпизодов отторжения прогностического значения не имеют. В то же время, сочетание этих данных с тестом на галектин-3 у реципиентов, обладает доказанной диагностической значимостью и может являться элементом персонифицированного подхода к ведению пациентов для диагностики и оценки риска развития посттрансплантационных осложнений, значимых для отдаленных клинических результатов.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов проведенного исследования обусловлена достаточным объемом клинических данных, полученных с использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования до и после трансплантации сердца: исследовано более 340 образцов плазмы крови от 124-х реципиентов сердца, длительность наблюдения после трансплантации составила от 10 до 1664 суток (до 5 лет). Проанализированы результаты гистологических и иммуногистохимических исследований 583-х образцов биопсийного материала. Использование адекватных методов статистического анализа подтверждает достоверность и корректность полученных результатов, позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация А.А. Улыбышевой построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, характеристику больных и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение, 7 выводов, практические рекомендации, указатель литературы, включающий 140 источников. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 42 рисунками.

Во **«Введении»** дано краткое аргументированное обоснование актуальности и новизны исследования. Корректно и четко сформулированы цель и задачи исследования. Автор представляет положения, выносимые на защиту, которые доказываются в последующих главах диссертации.

Глава **«Обзор литературы»** написана хорошим литературным языком и включает анализ большого числа актуальных исследований, посвященных теме диссертации, заслуживает положительной оценки. Обзор литературы содержит разделы, посвященные неинвазивной диагностике посттрансплантационных осложнений, патогенетическому и клиническому значению биомаркеров отторжения трансплантированного сердца, характеристике галектина-3 как нового биомаркера сердечной недостаточности и фиброза, а также исследования его патофизиологической роли при трансплантации сердца.

В завершении сформулировано заключение, выполняющее роль обоснования предпринятого автором исследования по результатам анализа данных мировой литературы.

Глава **«Материалы и методы исследования»** посвящена характеристике и методам обследования пациентов, включенных в данное исследование. Для измерения концентрации галектина-3 использовался высокочувствительный метод иммуноферментного анализа. Материалом служили образцы плазмы крови от реципиентов, полученные при плановом обследовании до и в различные сроки после трансплантации сердца. Проведен анализ результатов

гистологических и иммуногистохимических исследований эндомикардиальных биоптатов на предмет выявления признаков острого отторжения и фиброза миокарда трансплантата.

Автором проведен анализ результатов с помощью методов статистической обработки данных в соответствии с современными рекомендациями.

Изложению собственных результатов и их обсуждению посвящено три главы настоящего исследования.

Глава III содержит результаты анализа содержания галектина-3 в плазме крови пациентов с застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации, в сравнении с содержанием галектина-3 у здоровых лиц. Проведен анализ корреляционных связей галектина-3 с уровнями других биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений: факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-D и VEGF-A), плацентарный фактор роста (PlGF), фактор роста тромбоцитов – PDGF-BB, хемоаттрактантный белок макрофагов (MCP-1), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и стимулирующий фактор роста-2 (ST2). Был проведен сравнительный анализ концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца, перенесших и не перенесших кризы острого отторжения трансплантата.

Результаты исследования показали независимость уровня галектина-3 от возраста и гендерных различий. Обнаружено, что уровень исследуемого биомаркера выше у пациентов, страдающих терминальной сердечной недостаточностью, чем у здоровых лиц. Уровень галектина-3 коррелирует с тремя из семи исследуемых биомаркеров, потенциально значимыми для диагностики посттрансплантационных осложнений – PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-D (фактор роста эндотелия сосудов-D) и MCP-1 (хемоаттрактантный белок макрофагов). Автором показана связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов

острого отторжения. Таким образом, результаты, полученные в данной главе, указывают на вовлечение галектина-3 в механизмы воспаления и иммунологического повреждения сердечного трансплантата.

В главе IV подробно описана встречаемость фибротических изменений в биоптатах трансплантата миокарда у реципиентов в ранние и отдаленные сроки (до 5 лет) после трансплантации сердца. Анализ показал увеличение доли реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата с течением времени после трансплантации, в особенности, наиболее тяжелой формы фиброза – диффузно-очаговой. Обнаружено, что выявление гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, возросло в значительной степени (на 88%), чем у реципиентов без таковых (на 37%), – тем самым установлен факт влияния острого отторжения на развитие фиброза миокарда трансплантата.

Проведен тщательный анализ связи уровня галектина-3 у реципиентов сердца с наличием и выраженностью гистологических признаков фиброза миокарда в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Уровень галектина-3 связан с видом фиброза – установлены более высокие значения при диффузно-очаговом фиброзе. Автором выявлено, что у реципиентов сердца при отсутствии верифицированных признаков фиброза миокарда прослеживается тенденция к снижению концентрации галектина-3 в плазме крови в отдаленные сроки после трансплантации до уровня, характерного для здоровых лиц. Это, с одной стороны, говорит, что уровень галектина-3 отражает наличие патологии трансплантата (фиброз миокарда), с другой – подтверждает тот факт, что трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения терминальной сердечной недостаточности, а галектин-3 является индикатором проводимой терапии.

В главе V с использованием современных статистических методов оценено диагностическое значение галектина-3 в отношении фиброза миокарда трансплантата. Рассчитано пороговое значение исследуемого

биомаркера для диагностики фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации.

Хотя факт наличия перенесенных кризов острого отторжения трансплантата связан с развитием фиброза миокарда трансплантата, он не имеет диагностического значения, однако, добавление галектина-3 позволяет оценить вероятность наличия фиброза миокарда у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата.

Обсуждение результатов написано логично, в нем изложены и проанализированы основные положения, выносимые на защиту, обобщен материал диссертации. Автор четко излагает анализ всех полученных результатов.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, их значимость для практики очевидна.

Подтверждение опубликованности основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК – 5, в которых отражены основные положения диссертации. Результаты исследований доложены на международных, всероссийских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.


Принципиальных замечаний по диссертации нет. Отдельные неточности, встречающиеся в тексте, не умаляют значимости диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа А.А. Улыбышевой «Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена важная научно-практическая задача улучшения неинвазивной диагностики патологии трансплантированного сердца, а именно определена роль галектина-3 в диагностике фиброза миокарда трансплантата.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа А.А. Улыбышевой отвечает требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Директор Института
персонализированной медицины,
профессор кафедры кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)
д.м.н., профессор



Ф.Ю. Копылов

Дата

Почтовый адрес: 119991 г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4
Телефон: 8 (499) 248-05-53
Электронная почта: cardiolog@inbox.ru
Адрес в сети интернет: <https://www.sechenov.ru/>

Подпись д.м.н., профессора Копылова Филиппа Юрьевича заверяю

