

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Метельской Виктории Алексеевны на диссертационную работу Улыбышевой А.А. «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**

В настоящее время актуальной проблемой является поиск путей улучшения результатов трансплантации сердца на основе создания и внедрения персонализированного подхода к прогнозированию, неинвазивной диагностике и патогенетически обоснованной терапии посттрансплантационных осложнений у реципиентов. Несмотря на значительное увеличение продолжительности жизни пациентов с трансплантированным сердцем, в отдаленном периоде у реципиентов могут развиваться осложнения, в том числе сердечная недостаточность, ключевым компонентом патогенеза которой является фиброз трансплантата.

Одним из неинвазивных методов диагностики осложнений после трансплантации является лабораторный мониторинг, т.е. исследование уровней биомаркеров в крови у пациентов до и после трансплантации сердца. Ранее было доказано, что уровень некоторых биомаркеров может быть прогностическим признаком развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца (например, повышенные уровни маркера нестабильности атеросклеротической бляшки PAPP-A и маркера костимуляции Т-лимфоцитов - растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) до трансплантации связаны с ранним развитием васкулопатии трансплантата. Одновременно высокие концентрации биомаркеров неоангиогенеза: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), плацентарного фактора роста-1 (PlGF-1), а также sCD40L свидетельствуют о риске развития острого клеточного отторжения). В пользу подобного подхода можно сказать, что он малоинвазивен, материал более доступен для исследований, и применение

этих методов будет оправдано, даже если позволит хоть отчасти снизить частоту инвазивных вмешательств – эндомиокардиальных биопсий и коронароангиографии. В работе Улыбышевой А.А. проанализировано диагностическое значения галектина-3 в отношении острого отторжения и фиброза миокарда трансплантированного сердца. Можно констатировать, что актуальность рецензируемой диссертации не вызывает сомнений, поскольку в ней с успехом решаются вопросы разработки неинвазивного метода диагностики фиброза трансплантата сердца.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

Новизна работы в первую очередь обусловлена темой проведенного исследования, касающейся анализа факторов, способствующих развитию патологических процессов в трансплантированном сердце.

Приоритетными являются данные о связи концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов острого отторжения, а также с наличием и характером фиброза миокарда трансплантата, что способствует пониманию сути процессов повреждения пересаженного сердца.

На основании рассчитанного порогового уровня галектина-3 в плазме крови были выявлены реципиенты с вероятностью наличия признаков фиброза в миокарде трансплантата и предложен способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших острое отторжение.

Поскольку полученные результаты ранее не описаны ни в российской, ни зарубежной литературе, диссертационная работа А.А. Улыбышевой полностью соответствует критериям новизны.

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

Результаты диссертационной работы, несомненно, имеют высокую теоретическую ценность и практическую значимость. Полученные в ходе работы результаты о связи уровня галектина-3 в плазме крови пациентов



после трансплантации сердца с наличием верифицированных гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата обозначают новое поле для дальнейших разработок направленных методов диагностики при ведении пациентов с трансплантированным сердцем. Важное значение имеют и данные о влиянии гуморального отторжения на развитие фиброза миокарда, которые указывают на важную роль иммунных процессов в фиброгенезе.

Важное практическое значение имеет рассчитанное пороговое значение уровня галектина-3, диагностически значимое в отношении фиброза миокарда у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации.

Несомненной практической ценностью обладает разработанный оригинальный способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда у реципиентов, перенесших острое отторжение, который можно использовать при плановом обследовании пациентов в отдаленные сроки после трансплантации с целью выявления реципиентов с повышенной вероятностью наличия признаков фиброза в миокарде трансплантата.

### **Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации**

Достоверность результатов и научных положений работы обусловлена значительным объемом данных, полученных с использованием широкого арсенала современных биохимических, гистологических, иммуногистохимических и клинико-инструментальных методов обследования пациентов до и после трансплантации сердца. Методологически правильно используемые современные статистические методы подтверждают полученные результаты, позволяя убедительно доказать выводы и основные положения, выносимые на защиту.

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

Диссертация А.А. Улыбышевой изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы,

посвященной характеристике пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 51 отечественный и 89 зарубежных источников. Работа хорошо иллюстрирована 11 таблицами и 42 рисунками.

«**Введение**» отражает обоснование актуальности исследования, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Четко сформулированы цель и задачи исследования.

Отдельной положительной оценки заслуживает глава «**Обзор литературы**», которая написана хорошим языком, содержит подробные сведения о неинвазивных технологиях для диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде. Полно изложены имеющиеся данные о влиянии на развитие сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца (VEGF-A, VEGF-D, PlGF-1, факторов роста тромбоцитов-BB (PDGF-BB) и воспаления – хемоаттрактантного белка макрофагов-1 (MCP-1), sCD40L, стимулирующего фактора роста (ST2), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), галектина-3. В общей сложности, обзор литературы позволил автору обосновать целесообразность в поиске биомаркеров, которые могут быть результативными при диагностике и оценке риска осложнений у реципиентов сердца.

В главе «**Материалы и методы исследования**» представлена характеристика обследованных пациентов. В исследование включены 124 пациента с застойной сердечной недостаточностью, которым была выполнена трансплантация сердца. Следует отметить, что в данной главе корректно описан метод иммуноферментного анализа, с помощью которого исследована концентрация галектина-3 в 343 образцах плазмы крови, полученных от реципиентов сердца, обследованных до трансплантации и в различные сроки после пересадки сердца; гистологические и иммуногистохимические методы исследования 583-х образцов биопсийного материала. Диссертационную



работу отличает высокий методический уровень и использование современных методов статистического анализа.

Изложению собственных результатов посвящена **Глава «III»**, в которой представлены данные об анализе концентрации галектина-3 в плазме крови пациентов до и после трансплантации сердца в сравнении с содержанием галектина-3 у здоровых лиц. Автором показано, что уровень исследуемого биомаркера выше у пациентов страдающих терминальной сердечной недостаточностью, чем у здоровых лиц.

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 с уровнями биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений: плацентарный фактор роста (PlGF), факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-D, VEGF-A), хемоаттрактантный белок макрофагов (MCP-1), фактор роста тромбоцитов (PDGF-BB), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), стимулирующий фактор роста (ST2). Уровень галектина-3 коррелирует с уровнями PlGF, VEGF-D и MCP-1, потенциально значимыми для диагностики посттрансплантационных осложнений.

При сравнительном анализе концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов, перенесших кризы острого отторжения сердечного трансплантата, верифицированные по результатам эндомикардиальной биопсии, и без таковых, автором установлено, что уровень галектина-3 выше в плазме крови реципиентов с большим количеством перенесенных кризов острого отторжения.

В **Главе «IV»** установлена частота выявления признаков фиброза миокарда трансплантата у реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации по данным эндомикардиальной биопсии. Автором показано, что уровень галектина-3 в плазме крови в отдаленные сроки после трансплантации сердца достоверно выше у реципиентов, перенесших острое отторжение трансплантата; обнаружена прямая зависимость между числом перенесенных кризов отторжения и уровнем галектина-3.

Анализ частоты выявления гистологических признаков фиброза у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантированного сердца, по сравнению с теми, у кого кризов не было, показал увеличение числа реципиентов сердца с фиброзом миокарда в отдаленные сроки после трансплантации: так у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения – на 88%, а у реципиентов без кризов отторжения – на 37%. У реципиентов, перенесших острое гуморальное отторжение, фиброз миокарда трансплантата выявляется чаще (92% случаев), чем у реципиентов, перенесших острое клеточное отторжение (75%).

В ходе исследования автором не выявлено различий концентраций галектина-3 (по медиане) у здоровых лиц и у реципиентов сердца с отсутствием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата в отдаленные сроки после трансплантации сердца. Было установлено, что уровень галектина-3 в отдаленные сроки после трансплантации связан с видом фиброза миокарда трансплантата: более высокие значения галектина-3 выявлялись при диффузно-очаговом фиброзе.

**Глава «V»** посвящена важному вопросу – оценке диагностического значения уровня галектина-3 в отношении фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца.

На основании проведенного исследования автором предложен малоинвазивный метод диагностики фиброза трансплантата у реципиентов сердца: при уровне галектина-3, превышающем рассчитанное пороговое значение ( $\geq 16,9$  нг/мл), вероятность наличия признаков фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, выше в 1,64 раза, чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже этого порогового значения. Уровень галектина-3 имеет диагностическое значение при фиброзе миокарда трансплантата, как у реципиентов, перенесших 1-2 криза, так и у реципиентов, перенесших 3 и более кризов острого отторжения трансплантата.



Диссертационная работа завершается **обсуждением результатов**, в котором детально проанализированы полученные данные. Обсуждение и логическое заключение работы показывает способность автора к анализу собственных данных. Улыбышева А.А. акцентирует внимание на самых значимых аспектах работы и требующих дальнейшего осмысления результатах. Обоснованность и достоверность научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений в связи с достаточным количеством проведенных исследований, адекватностью использованных тестов и статистических методов анализа.

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

**Практические рекомендации** основываются на результатах работы, четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений.

#### **Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

**13 научных работ**, среди которых 5 статей в российских рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, отражают основные положения диссертации. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях.

Работа аккуратно оформлена, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Особенно хочется подчеркнуть, что список литературы содержит актуальные библиографические данные, представленные в соответствии с действующими ГОСТами, что выгодно характеризует данную работу.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

**Автореферат** в полном объеме отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

## 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 задача – усовершенствование методов неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца, а именно определение уровня галектина -3 у реципиентов.

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.

Руководитель отдела изучения  
биомаркеров риска хронических  
неинфекционных заболеваний  
ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России  
д.б.н., профессор

Дата 29.11.2019



В.А. Метельская

Почтовый адрес: 101990, Российская Федерация, г. Москва, Петроверигский переулоч, д. 10, стр. 3

Телефон: 8 (495) 628-94-17

Электронная почта: vmetelskaya@gnicpm.ru

Адрес в сети интернет: <https://www.gnicpm.ru/>

Подпись д.б.н., профессора Метельской Виктории Алексеевны заверяю

*зам. начальника отдела*



*И.И. Лобанов*