

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Полонской Яны Владимировны на диссертационную работу Богданова Льва Александровича «Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Неоваскуляризация сосудистой стенки представляет собой активный процесс, запускаемый макрофагами и сосудистыми гладкомышечными клетками. Помимо транспортировки кислорода, новообразованные сосуды адвентиции, периваскулярной жировой ткани и неинтимы также доставляют в очаг воспаления иммунные клетки, тем самым усиливая воспалительный процесс в сосудистой стенке. Хотя связь ангиогенеза и воспаления в целом сомнению не подвергается, работ по выявлению ассоциативных связей между количественными характеристиками воспаления и кровоснабжения сосудистой стенки до настоящего времени не проводилось. Также недостаточно изучено влияние искусственно индуцированной эндотелиальной дисфункции на усиление кровоснабжения сосудистой стенки. Неясность перечисленных аспектов обуславливает актуальность исследования Богданова Льва Александровича о роли нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов и представляет особый интерес ввиду потенциальной возможности трансляции полученных фундаментальных знаний в клиническую кардиологию.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Соискателем проведено оригинальное экспериментальное исследование, в результате которого выявлены преимущества детекции

сосудов микроциркуляторного русла при помощи антител к маркерам сосудистых гладкомышечных клеток, что позволяет измерять количественные характеристики сосудов независимо от их тонуса или состояния срезов. Автором были определены оптимальные количественные характеристики для оценки патофизиологической роли адвентициального и периваскулярного кровоснабжения и воспаления, такие как количественная и площадная плотность *vasa vasorum* и МПО-положительных кластеров; проведено детальное иммунофенотипирование МПО-положительных кластеров иммунных клеток. Львом Александровичем были получены новые данные о патологических эффектах триггеров дисфункции эндотелия (кальций-фосфатных комплексов) в отношении усиления неоваскуляризации и воспаления в сосудистой стенке. Помимо экспериментального исследования, автором диссертации также были проведены клинические наблюдения на выборках пациентов с хроническим коронарным синдромом и цереброваскулярной болезнью. Результаты анализа *vasa vasorum* в сосудах-кондуитах для коронарного шунтирования и оценка состояния новообразованных сосудов в неоинтима сонных артерий подтвердили данные полученные в экспериментальном исследовании. Достоверность результатов подтверждается в первую очередь сочетанием двух экспериментальных и двух клинических моделей (согласно классическим канонам проведения патофизиологических исследований), во-вторых, применением современных методов анализа (иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное окрашивание, электронная микроскопия цельных сосудистых сегментов, количественный анализ изображений), в третьих, достаточным количеством изучаемых образцов, в четвёртых, грамотным использованием и интерпретацией методов статистического анализа.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Л.А. Богданова сформулировано 3 научных положения, которые основаны на достаточном объеме наблюдений,

обоснованы и базируются на высоком методическом уровне проведенных исследований, соответствуют специальности «Патологическая физиология». Результаты и выводы диссертационного исследования, корректно сформулированы, логичны, основаны на обширных экспериментальных данных, соответствуют поставленным задачам. Основные результаты исследования прошли обсуждение и апробацию на профильных научно-практических конференциях российского и международного уровня.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Значимость результатов диссертации заключается в составлении схемы патофизиологических связей между неоваскуляризацией, развитием воспаления в сосудистой стенке и формированием неоинтимы, при этом данная схема справедлива и для экспериментальных, и для клинических моделей. Усовершенствованные методы окрашивания могут быть использованы в экспериментах по изучению сосудов. Включение результатов диссертации в учебные курсы по патологической физиологии позволит расширить теоретические знания о патогенезе атеросклероза.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Богданова Льва Александровича написана в классическом стиле и изложена на 136 страницах печатного текста, включает в себя: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы результатов исследований, заключение, выводы, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками, содержит 3 таблицы.

Во введении сформулированы актуальность, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, а также представлены сведения об апробации материалов диссертации, публикациях по теме исследования, об объеме и структуре диссертации, личном вкладе соискателя.

Обзор литературы состоит из 7 частей, включает в себя достаточное количество источников, логично написан, обобщает и анализирует современные представления о микроанатомии, физиологии и патофизиологии *vasa vasorum*, раскрывает роль кровоснабжения сосудистой стенки в развитии васкулита, атеросклероза, стеноза после шунтирования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика используемых лабораторных животных и групп пациентов участвующих в исследовании, подробно описаны методы работы с ними, например разнообразные микроскопические методы (световая, конфокальная и сканирующая электронная микроскопия).

Третья, четвёртая и пятая главы посвящены результатам собственных исследований.

В третьей главе представлены результаты поиска надежных маркеров детекции сосудов микроциркуляторного русла и сосудистого воспаления. Широкий спектр протестированных антител для детекции *vasa vasorum* позволил подобрать чувствительные и специфичные маркеры для детекции сосудистой стенки, наглядно демонстрируя преимущество использования маркеров гладкомышечных клеток в сравнении с эндотелиальными. Были подобраны методы идентификации МПО-положительных структур, которые отражают сосудистое воспаление.

В четвертой главе диссертации описаны эксперименты на двух животных моделях (в обеих были использованы крысы Wistar, однако во второй модели баллонная ангиопластика брюшной аорты была дополнена внутривенным введением триггера дисфункции эндотелия – кальций-фосфатных комплексов, а анализ тканей проводился сканирующей электронной микроскопией, а не окрашиванием гематоксилином и эозином). В данной главе были показаны связи: 1) избыточного кровоснабжения адвентиции и периваскулярной жировой ткани с развитием сосудистого воспаления, 2) МПО-положительных кластеров с инфильтрирующими адвентицию иммунными клетками, 3) васкуляризации и воспаления

сосудистой стенки с объемом формирующейся после механического повреждения неоинтимы.

В пятой главе автором представлены результаты изучения влияния интенсивности кровоснабжения сосудистой стенки на формированием неоинтимы в большой подкожной вене, внутренней грудной артерии и сонной артерии пациентов с атеросклерозом. Было продемонстрировано различие в васкуляризации адвентиции в венах и артериях, а также в артериях различного гистологического строения (мышечного и эластического типа). Приведенные в данной главе собственные результаты автора соответствуют результатам соискателя, полученным на экспериментальных моделях, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

На каждом этапе диссертант придерживался сходной методологии, что позволяет напрямую сравнивать результаты, полученные на клинических и экспериментальных моделях. Большое количество рисунков облегчает восприятие материала. Таблицы не дублируют текстовое содержание. В конце каждой главы автором представлено резюме, обобщающее основные ее положения. В конце диссертационной работы автор объединил полученные результаты в единую патогенетическую схему, отражающую роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в развитии васкулита и формировании неоинтимы.

Список сокращений представлен полно, но лучше давать сокращения в алфавитном порядке или по мере упоминания в тексте.

Список цитируемой литературы содержит 178 источников. Диссертантом процитированы основные работы по неоваскуляризации и атеросклерозу, 54% источников - менее 10 лет, хотелось бы, чтобы современных источников было больше. Также хотелось бы, чтобы список литературы содержал отечественные источники, а не только некоторые работы соотечественников в зарубежных журналах.

По материалам диссертации опубликовано 11 статей, в том числе 7 – в журналах из перечня ВАК. Опубликованные статьи содержат все

результаты, представленные в диссертации, написаны на достаточно высоком научном уровне.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Льва Александровича Богданова нет, однако встречается некоторое количество опечаток и есть ряд вопросов и замечаний:

1. Если упоминаются коэффициенты корреляции для двух признаков, то лучше писать их через точку с запятой, а не в виде интервального значения. Например: «Васкуляризация неоинтимы сонных артерий также выраженно коррелирует с ее кальцификацией ($r = 0,52-0,63$)»
2. При указании коэффициента корреляции желательно указывать его статистическую значимость (таблица 3).
3. По каким критериям определялся фенотип стабильной и нестабильной бляшки, только по заболеванию? Гистологический анализ не проводился?
4. По данным исследования чем меньше площадь и количество кальцификатов, тем больше стеноз, как Вы считаете, не указывает ли это на то, что высокий уровень кальцификации способствует дестабилизации бляшки?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Богданова Льва Александровича на тему «Роль нарушений кровоснабжения сосудистой стенки в патогенезе васкулита, формирования неоинтимы и прогрессирования атеросклероза крупных сосудов (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является завершённой

научно-квалификационной работой, в которой решена значимая для патологической физиологии задача, а именно обоснована методология количественной оценки сосудистого кровоснабжения и воспаления и выявлены ассоциативные связи между интенсивностью адвентициального и периваскулярного кровоснабжения сосудистой стенки, сосудистым воспалением и объемом формирования неоинтимы. Работа соответствует требованиям 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 сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

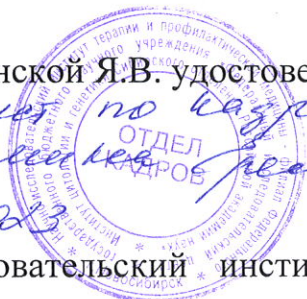
Старший научный сотрудник
лаборатории клинических биохимических и
гормональных исследований терапевтических
заболеваний НИИ терапии и профилактической
медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии
и генетики СО РАН», д.б.н.



Полонская Я.В.

Подпись Полонской Я.В. удостоверяю

Специальный по базрам
М.Н. Ермаков
22.09.2013



Научно-исследовательский институт терапии и профилактической
медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Почтовый адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д.
175/1; Тел.+7 (383) 373-09-81; e-mail: niitpm.office@gmail.com