

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента **Митрофановой Любови Борисовны** на диссертацию **ШВЕД Нины Викторовны** на тему: «Патологическая анатомия ремоделирования миокарда при почечной недостаточности», представленной к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность диссертационного исследования Н.В. Швед обусловлена неизбежным развитием патологических изменений в миокарде у пациентов с болезнями почек. При этом, несмотря на совершенствующиеся подходы к диагностике и тактике лечения пациентов с почечной недостаточностью, риск развития у них сердечно-сосудистых осложнений и уровень летальности остается на высоком уровне. Развитию гипертрофии стенки левого желудочка при почечной недостаточности способствуют гемодинамические изменения (перегрузка объемом и давлением, нарастание общего периферического сопротивления сосудов) и нейрогуморальные факторы. При этом, при проведении инструментальных исследований, как правило, подробно описывают макроскопические характеристики ремоделирования сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью: толщина стенок сердца, изменение формы камер сердца и их размеров. Известно, что прогрессирующая уремия усугубляет степень гипертрофии миокарда, при этом результаты и без того немногочисленных морфологических исследований указывают на преобладание склеротических изменений.

Немаловажно, что среди многих факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на миокард у пациентов с заболеваниями почек, одну из ведущих ролей играет белково-энергетическая недостаточность. Однако, несмотря на установленные патофизиологические механизмы этих изменений, диетные подходы не показывают желаемого уровня эффективности от их применения.

---

Из всего вышесказанного следует признать, что представленная цель исследования – изучение патоморфологических изменений миокарда при моделировании недостаточности почек у крыс с учетом исходной величины артериального давления и при применении малобелковой диеты является **актуальной**, так как позволит на микроскопическом уровне продемонстрировать целесообразность и эффективность от применения малобелковой диеты на все структурные компоненты миокарда при почечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Автором установлены задачи исследования, их всего 5, которые позволили в полной мере реализовать выше изложенную цель. Во-первых, предлагается изучить морфологические изменения миокарда в экспериментальной модели хронической почечной недостаточности на различных сроках ее длительности. Второй, важной задачей является оценить изменения в миокарде экспериментальных животных с генетической предрасположенностью к артериальной гипертензии и сравнить их с таковыми у нормотензивных крыс. Третья задача посвящена изучению структурных изменений в миокарде у крыс с предрасположенностью к артериальной гипертензии в сочетании с почечной недостаточностью. Четвертая задача направлена на установление сопряженных изменений в кардиомиоцитах и строме миокарда у экспериментальных животных, что позволит продемонстрировать особенности компенсаторно-приспособительных реакций в миокарде при хронической почечной недостаточности у нормотензивных крыс и крыс с генетической предрасположенностью к артериальной гипертензии. Пятая задача направлена непосредственно на оценку влияния малобелковой диеты на морфологическую перестройку миокарда при хронической почечной недостаточности.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений подтверждается глубоким анализом теоретических знаний о теме исследования. Автором изучены и проанализированы научные положения, сформулированные отечественными, зарубежными учеными в области патологической анатомии, патологической физиологии, кардиологии, нефрологии.

В первую очередь Н.В. Швед в своем исследовании обеспечила репрезентативность материала исследования и подробно обосновала использование лабораторных животных (крыс) для изучения, что делает результаты исследования особенно ценными.

Для эксперимента в достаточном количестве были отобраны клинически здоровые самцы крыс Wistar и SHR. Автор объясняет выбор крыс линии SHR тем, что одним из преимуществ этой линии является стадийность развития артериальной гипертензии, что имеет аналогию с развитием артериальной гипертензии у человека. Выбор модели 5/6 нефрэктомии с интервалом в 1 неделю для моделирования хронической почечной недостаточности также обоснован автором: эта модель не предполагает резкого снижения функции почек, что позволяет воспроизвести течение хронической почечной недостаточности без экстракорпоральной терапии.

В представленном исследовании соблюдены все требования, которые выдвигают к экспериментальной модели сердечно-сосудистых заболеваний: 1 – имитирует заболевание человека; 2 – пригодна для исследования хронической патологии; 3 – воспроизводит симптомы, которые легко предсказуемы и можно проконтролировать; 4 – не нужна большая техническая и экономическая база; 5 – позволяет выполнить биохимические и морфологические исследования. Таким образом, тщательность планирования эксперимента и стандартизации материала исследования, проявленная автором, позволила обеспечить его достоверность.

Материалом для гистологического исследования послужил миокард экспериментальных крыс. При интерпретации результатов морфологического

анализа также были учтены клинические данные (величина артериального давления и биохимические показатели сыворотки крови, которые отображали степень тяжести недостаточности почек), что еще больше позволило обеспечить достоверность результатов исследования. Морфологическое исследование проводилось в соответствии с разработанным автором протоколом и включало в себя скурпулезный морфометрический анализ всех компонентов миокарда (кардиомиоцитов, стромы, капилляров, интрамиокардиальных сосудов). Исследование выполнено на современном гистологическом оборудовании с соблюдением всех стандартов и принципов методики. Использовались гистохимические окраски, проводилось иммуногистохимическое исследование ткани миокарда для выявления капилляров микроциркуляторного русла и оценки пролиферативной активности кардиомиоцитов. Таким образом, в зависимости от задач исследования был тщательно отобран материал и применены адекватные методы морфологического анализа, что сделало **достоверными** научные положения, выводы и рекомендации.

На защиту вынесено четыре положения.

**Первое положение** сформулировано автором как оценка ремоделирования миокарда крыс с хронической почечной недостаточностью в зависимости от величины артериального давления. При этом автор показывает важность комплексной морфологической оценки структурных компонентов миокарда при анализе гистологических препаратов.

**Второе положение** отражает наличие сходных изменений в миокарде экспериментальных крыс Wistar и SHR, которые включают в себя гипертрофию кардиомиоцитов, периваскулярный склероз, изменения в стенках крупных артерий. При этом автор указывает на выявленные различия: увеличение площади капилляров и гипертрофию среднего слоя артериальных сосудов у животных с хронической недостаточностью почек в сочетании с артериальной гипертензией.

**Третье положение** раскрывает особенности компенсаторно-приспособительных процессов в миокарде крыс при хронической почечной недостаточности. Отмечено, что в кардиомиоцитах увеличивается количество и размер ядер, что может отражать усиление регенераторных механизмов в миокарде крыс при хронической почечной недостаточности.

**Четвертое положение** отражает результаты от применения малобелковой диеты при хронической недостаточности почек. Автором продемонстрировал кардиопротективный эффект малобелковой диеты, а именно: снижение степени гипертрофии кардиомиоцитов, уменьшения площади склеротических изменений, изменение качественных и количественных характеристик капилляров, уменьшении степени гипертрофии стенки интрамиокардиальных сосудов.

Полученные результаты научного исследования легли в основу пяти выводов, которые достаточно обоснованы и имеют соответствующую доказательную морфологическую основу.

**Первый вывод** основан на результатах комплексного морфологического анализа миокарда нормотензивных крыс с хронической почечной недостаточностью различных сроков длительности, у которых были выявлены закономерные изменения в кардиомиоцитах и строении миокарда: при увеличении сроков длительности хронической почечной недостаточности степень гипертрофии кардиомиоцитов и дистрофических изменений в них нарастает, нарастает площадь диффузного и периваскулярного склероза. Также выявлены изменения в капиллярах миокарда: отмечается снижение их количества, а их общая площадь по отношению к общей площади кардиомиоцитов увеличивается. Выявлены изменения в стенках интрамиокардиальных артерий: нарастает гипертрофия мышечного слоя, уменьшается просвет сосудов. Все это свидетельствует о том, что увеличение длительности хронической почечной недостаточности, сопровождается нарастанием степени тяжести патологических изменений в миокарде.

**Второй вывод** связан с выявлением особенностей структурных



изменений в миокарде крыс с генетически обусловленной артериальной гипертензией, которые заключаются в увеличении степени, прежде всего, периваскулярного склероза, гипертрофии кардиомиоцитов. Изменения в стенках интрамиокардиальных сосудов характеризуются увеличением толщины мышечного слоя и уменьшением их просвета (аналогично изменениям, выявленным при увеличении сроков длительности хронической почечной недостаточности). При этом, количество и общая площадь капилляров не изменены.

**Третий вывод** основан на выявлении характерных изменений в миокарде крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией в сочетании с хронической недостаточностью почек. Основные изменения заключаются в развитии более выраженной степени гипертрофии кардиомиоцитов, диффузного и периваскулярного склероза, значительном увеличении индекса Керногана. Регистрируются тяжелые дистрофические изменения в кардиомиоцитах, в развитии которых ведущую роль играет степень тяжести уремии. Автор доказывает, что структурные изменения в миокарде крыс при хронической почечной недостаточности и генетически обусловленной артериальной гипертензии имеют общие механизмы, что в значительной степени обусловлено развитием вторичной артериальной гипертензии.

**В четвертом выводе** доказаны и продемонстрированы регенераторные изменения в кардиомиоцитах при хронической почечной недостаточности: нарастает количество двоядерных кардиомиоцитов (подтвержден амитоз) и количество двоядерных кардиомиоцитов (результат эндомитоза), степень выраженности которых зависит от стадии хронической почечной недостаточности.

**В пятом выводе** утверждается, что применение малобелковой диеты при хронической почечной недостаточности оказывает кардиопротективный эффект. Автор доказывает вывод перечнем структурных изменений, выявленных во всех компонентах миокарда: снижение степени гипертрофии

кардиомиоцитов, увеличением количества и снижением общей площади открытых капилляров, снижением площади диффузного и периваскулярного склероза, увеличением диаметра просветов артерий миокарда. Положительное действие малобелковой диеты на миокард в первую очередь связано с снижением цифр артериального давления и степени уремии.

Таким образом, представленные Н.В. Швед выводы, обоснованы тщательным комплексным морфометрическим анализом гистологических и иммуногистохимических препаратов, имеющих значение для выявления характерных структурных изменений в миокарде при хронической почечной недостаточности.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточный объем проанализированного материала, обоснованный выбор в пользу проведения эксперимента (выбор стандартной модели хронической почечной недостаточности), учет результатов инструментальных методов исследования, большое количество исследованных параметров и их статистический анализ, обеспечили высокую степень достоверности проведенного исследования.

**Научная новизна** работы заключается в том, что автором впервые на модели хронической почечной недостаточности на основании комплексного морфометрического исследования были установлены структурные изменения миокарда при хронической почечной недостаточности на различных сроках ее длительности, при генетически детерминированной артериальной гипертензии и при их сочетании: впервые продемонстрированы изменения в микроциркуляторном русле (снижение количества капилляров, увеличение их отношения их общей площади к площади кардиомиоцитов были обусловлены нарастанием площади диффузного и периваскулярного склероза). Впервые на экспериментальном материале доказаны и подробно описаны особенности регенераторных процессов в миокарде при хронической почечной

недостаточности: доказаны виды внутриклеточного деления (амитоз и эндомитоз), продемонстрирован митоз в ядрах кардиомиоцитов. Впервые, в эксперименте, подробно на гистологическом уровне в миокарде доказан и подробно описан кардиопротективный эффект от применения малобелковой диеты при хронической почечной недостаточности.

Все эти данные легли в основу практических рекомендаций, которые указывают на целесообразность выполнения экспериментального исследования для выполнения комплексного анализа миокарда при хронической недостаточности, артериальной гипертензии и их сочетании, так как полученные данные могут помочь установить степень тяжести уремии, могут быть использованы для планирования исследований, посвященных разработке нутритивной поддержки пациентов с болезнями почек.

### **Содержание работы**

Диссертация оформлена в традиционном стиле. Обзор отражает современное состояние проблемы диагностики и медицинской помощи пациентам с болезнями почек, а также показывает, что несмотря на высокий уровень освещенности проблемы (выявлены основные патофизиологические механизмы развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), изменения в миокарде при хронической почечной недостаточности на гистологическом уровне до конца не изучены.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дается подробное описание структуры эксперимента: групп экспериментальных животных, описание модели 5/6 нефрэктомии и оперативного вмешательства, основных этапов наблюдения за животными и примененных к ним методик. Приведено подробное описание всех гистохимических и иммуногистохимических методов, использованных в работе.

В четвертой главе отражены результаты эксперимента. Глава, согласно задачам исследования, разделена на четыре раздела. В каждом разделе, при помощи таблиц и микроскопических фотографий, согласно разработанному



протоколу морфометрического исследования миокарда подробно описаны изменения в кардиомиоцитах (цитоплазме, ядрах), строме (оценены диффузный и периваскулярный склероз), капиллярах (измерены их площадь, количество) и интрамиокардиальных сосудах (исследованы их толщина стенки, внутренний диаметр, посчитан индекс Керногана).

В четвертой главе представлено обсуждение результатов диссертационного исследования.

Диссертационное исследование содержит большое количество информативных таблиц (25) и микрофотографий (43).

Основные результаты работы представлены в 14-ти печатных работах, 6 из которых включены в список ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Судя по докладам в профессиональных сообществах, автор широко владеет темой исследования.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в проведение исследования без сомнения значителен и впечатляет: сбор и анализ литературы по изучаемой теме, планирование и проведение эксперимента, оригинальный подход к анализу и статистической обработке полученных данных, оформление печатных работ.

### **Замечания по диссертационной работе**

Существенных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте диссертации имеются единичные опечатки, которые не снижают общую ценность работы.

Считаю возможным в порядке дискуссии задать автору следующие вопросы:

1. Какой механизм диффузного и периваскулярного кардиосклероза при хронической почечной недостаточности без артериальной гипертензии?
2. Достаточно ли гистологического исследования с гематоксилином-эозином для констатации факта многоядерности кардиомиоцита?

### Заключение

Диссертационная работа Швед Нины Викторовны на тему «Патологическая анатомия ремоделирования миокарда при почечной недостаточности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента В.В. Байкова, по актуальности, новизне полученных результатов, научной и практической ценности представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой экспериментальным путем решена актуальная научно-практическая задача – продемонстрированы структурные изменения в миокарде при артериальной гипертензии, почечной недостаточности и их сочетании, доказан кардиопротективный эффект от применения малобелковой диеты.

Диссертационная работа Н.В. Швед полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

*согласен на сбор, обработку, хранение и  
передачу моих персональных данных*

Л. Б. Митрофанова

ФГБУ «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел. +7(812) 702-37-49, E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента

Любови Борисовны Митрофановой

ЗАВЕРЯЮ



Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

«26» февраля 2020 г.