

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора **Кактурского Льва Владимировича** 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 темы диссертационного исследования обусловлена тем, что несмотря на внедрение новых схем лечения у пациентов с патологией почек, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний у них остается на высоком уровне. Серьезной проблемой также является потребность в высоком уровне финансирования медицинской помощи для пациентов с тяжелыми осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний, которые часто регистрируются уже до развития терминальной стадии почечной недостаточности и начала заместительной терапии гемодиализом.

Известно, что артериальная гипертензия с одинаковой частотой регистрируется как у пациентов с патологией почек, так и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью без заболеваний почек. Функциональным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнями почек предшествуют структурные изменения, возникающие непосредственно как в сердце (изменение толщины стенок и размеров камер сердца), так и в сосудистом русле (нарушение ригидности стенок сосудов). Таким образом, находит свое морфологическое выражение развитие ренокардиального синдрома при котором сочетание дисфункции почек и сердца усугубляют недостаточность каждого из этих органов, увеличивая риск развития летального исхода при той и другой патологии. Отдельные исследования с высоким уровнем значимости демонстрируют взаимосвязь между морфологическими изменениями в стенках сосудов артериального типа (развитие гипертрофии, атерокальциноза и, как следствие, нарушение

эластичности стенок сосудов) и стадией хронической болезни почек. В свою очередь, результаты, описывающие патоморфологические изменения в миокарде и его строме, в том числе, интармиокардиальных сосудах и капиллярах, часто носят описательный характер. В отдельных исследованиях описание морфологических изменений в миокарде при патологии акцентировано на одном из показателей, например – площади склероза, а макроскопические характеристики – на толщине стенки левого желудочка.

Сегодня накоплены достаточные сведения о патогенезе развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с патологией почек, совершенствуются схемы лечения нефрологических больных. Таким образом, возникает острая потребность в представлении о комплексе структурных изменений в миокарде (всех его компонентов), возникающих при почечной недостаточности.

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

Степень апробации работы является достаточной, а публикации (14 печатных работ, из которых 6 – в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России) достаточно полно отражают полученные результаты. Важно отметить оригинальный методологический подход при разработке структуры диссертации: лаконично обоснован выбор в пользу проведения экспериментального исследования против исследования секционного материала, что делает работу еще более ценной. Для достижения цели исследования – изучения структурных изменений в миокарде при почечной недостаточности были применены современные методы морфологической диагностики. Были использованы и продемонстрированы результаты гистохимического метода (окрашивание гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону), использованы возможности иммуногистохимического метода для выявления сосудов микроциркуляторного русла (антитела к CD31) и оценки пролиферативной активности в кардиомиоцитах (антитела к Ki67). Наличие

контрактурных изменений в кардиомиоцитах автор подтверждала при помощи метода поляризационной микроскопии.

Достоверность результатов исследования также была достигнута достаточным для достижения статистической значимости межгрупповых различий количеством экспериментальных животных в группах исследования (было использовано от 3-х до 11-ти крыс в каждой группе). Статистическая значимость полученных результатов была оценена при помощи современного программного обеспечения, при этом автор обосновывает необходимость этапности статистического анализа – изучения количественных данных исходя из видов их распределения.

Таким образом, Н.В. Швед сумела использовать адекватные поставленным целям и задачам методы морфологической диагностики, определить достаточный объем фактического материала и методы его анализа для обоснования научных положений. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных автором задач, являются достоверными и значимыми для медицинской науки.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Научная новизна диссертационной работы Швед Н.В. заключается в том, что автором на экспериментальной модели с использованием лабораторных крыс были установлены основные морфологические изменения в миокарде при хронической почечной недостаточности различных сроков длительности, а также оценено влияние малобелковой диеты.

Впервые продемонстрирована сопряженность патоморфологических изменений в миокарде, его строме, капиллярном русле и интрамиокардиальных сосудах в зависимости от длительности хронической почечной недостаточности, степени ее тяжести. Автор продемонстрировала зависимость выраженности дистрофических изменений в кардиомиоцитах от степени тяжести уремии. Таким образом Н.В. Швед дает понять, что уремия тяжёлой степени может являться первостепенной причиной развития склероза в миокарде, ткани, в

которой регенераторные процессы осуществляются на внутриклеточном уровне. В диссертационном исследовании автором отдельно подробно описаны особенности регенераторных механизмов, лежащих в основе компенсаторно-приспособительных процессов, доказаны и обоснованы такие виды внутриклеточной регенерации как амитоз, эндомиоз, описан митоз в кардиомиоцитах.

Были установлены и сопоставлены между собой основные изменения в миокарде нормотензивных крыс и крыс спонтанно гипертензивной линии, что позволяет изолированно оценить роль артериальной гипертензии в ремоделировании миокарда при почечной недостаточности.

Автором было установлено, что у крыс спонтанно гипертензивной линии в отличие от нормотензивных крыс гипертрофия кардиомиоцитов более выражена и более выражен периваскулярный склероз, было продемонстрировано, что изменения в стенках интрамиокардиальных сосудов соответствуют таковым у крыс нормотензивного стока с длительностью хронической почечной недостаточности вдвое большей, чем у крыс спонтанно гипертензивной линии.

Впервые дана оценка морфологических изменений при сочетании артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности, а также доказан и обоснован кардиопротективный эффект от применения малобелковой диеты. Показано, что положительное воздействие от малобелковой диеты характеризуется прежде всего снижением степени гипертрофии кардиомиоцитов. Также, автор утверждает, что применение малобелковой диеты сопровождается изменениями в капиллярном русле миокарда: увеличивается количество капилляров, при этом уменьшается их общая площадь, т.е. происходит активация процессов ангиогенеза в миокарде. При этом продемонстрированы положительные изменения в стенках интрамиокардиальных сосудов, которые заключаются в уменьшении косвенных морфологических проявлений спазма сосудов и увеличении диаметра их просветов. Этот вывод особенно ценен, так как косвенно свидетельствует об

улучшении коронарного кровотока в миокарде, что может иметь большое клиническое значение при планировании тактики терапии пациентов с болезнями почек. Такие структурные изменения в миокарде автор связывает с положительным действием малобелковой диеты, которое заключается в снижении цифр артериального давления и улучшением показателей функции почек (снижением степени уремии).

Содержание работы

Диссертация представлена на 151-ой странице машинописного текста, имеет традиционную структуру, хорошо оформлена, иллюстрирована 43-мя рисунками и 24-мя таблицами. Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, описание результатов собственных исследований в четырех подглавах, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий в себя ссылки на 32 отечественные и 137 зарубежные публикации.

Содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Область исследования посвящена научной оценке структурных изменений миокарда при моделировании недостаточности почек у крыс с учетом исходной величины артериального давления и при применении малобелковой диеты.

Во введении в полной мере продемонстрирована актуальность темы диссертационного исследования, освещена степень ее разработанности.

Обзор литературы написан в оригинальном стиле: полглавы обзора поочередно освещают основные патогенетические факторы и патофизиологические механизмы повреждения миокарда при почечной недостаточности. В том числе освещены отдельные исторические моменты совершенствования терапевтического подхода к лечению пациентов с болезнями почек, в частности, посвящённые нутритивной терапии – применению малобелковой диеты.

В главе, посвященной описанию материалов и методов исследования, подробно описаны все этапы экспериментального исследования. В небольшой клинической части описаны этапы подготовки эксперимента, приведены обоснования выбора экспериментальной модели 5/6 нефрэктомии у крыс, описаны методы взятия крови и измерения величины артериального давления у лабораторных животных, описан ход операции, послеоперационное наблюдение и метод выведения животных из эксперимента. В морфологической части подробно описаны методики изготовления микроскопических препаратов, представлен протокол морфометрического исследования миокарда.

Результаты продемонстрированы в логично оформленных таблицах, отражающих большое количество морфометрических показателей миокарда (кардиомиоцитов, капилляров, интрамиокардиальных сосудов, соединительнотканной стромы). При этом каждый раздел результатов посвящен решению конкретно поставленной задачи и представляет данные о структурных изменениях в каждом компоненте миокарда (кардиомиоцитах, строме, капиллярном русле, интрамиокардиальных артериях), что сопровождается подробным описанием выявленных изменений, иллюстрацией микрофотографиями надлежащего качества и кратким резюме, которым логично завершается каждый раздел главы «Результаты собственных исследований».

В обсуждениях Н.В. Швед приводит сопоставление результатов выполненной работы с результатами современных научных исследований.

Автором сформулировано 5 задач исследования из которых логично вытекают 5 выводов и 3 практические рекомендации.

В автореферате в полной мере отражены основные положения диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором был выполнен анализ традиционной и современной литературы по изучаемому вопросу, о чем свидетельствует емкий обзор литературы. Автором лично была разработана морфологическая часть протокола

экспериментального исследования. Важно отметить непосредственное участие Н.В. Швед в проведении и организации этапов эксперимента: участие в оперативном вмешательстве и послеоперационном наблюдении за лабораторными животными. При этом экспериментальное исследование было выполнено при строгом соблюдении международных регламентов биоэтики. Автор продемонстрировала владение всеми этапами морфологического исследования биологического материала: самостоятельно осуществляла взятие материала (миокард крыс) и полный цикл его гистологической обработки, принимала непосредственное участие в изготовлении микропрепаратов.

Н.В. Швед лично выполнила статистическую обработку данных, полученных при тщательном морфометрическом анализе микрофотографий миокарда. Принимала активное участие в интерпретации результатов исследования, оформлении полученных данных для их представления на научно-практических конференциях.

Практическая значимость

Автором получены уточняющие знания о патоморфологических изменениях в миокарде в экспериментальной модели почечной недостаточности, артериальной гипертензии, позволившие уточнить механизмы патогенеза повреждения миокарда при хронической почечной недостаточности. Результаты исследования могут быть использованы при планировании клинических исследований в области кардиологии и нефрологии.

На микроскопическом уровне описаны характерные изменения в миокарде спонтанно гипертензивных крыс и определено значение артериальной гипертензии в ремоделирование миокарда как изолированного патогенетического фактора, так и в сочетании с хронической почечной недостаточностью. Значимость этого раздела экспериментального исследования заключается в том, что подобное исследование невозможно выполнить в клинической практике и, таким образом, его результаты должны быть учтены

при микроскопическом исследовании миокарда пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Доказан кардиопротективный эффект от применения малобелковой диеты при хронической почечной недостаточности. При этом отмечается снижение степени гипертрофии кардиомиоцитов, снижение площади склероза. Показано положительное действие на капиллярное русло и интрамиокардиальные сосуды. Полученные результаты могут быть использованы при выборе стратегии в разработке диетарных подходов у пациентов с болезнями почек.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в качестве учебного материала на занятиях со студентами по патологической анатомии, пропедевтики внутренних болезней, аспирантами и соискателями при планировании экспериментального исследования в области исследования миокарда.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Мне кажется, что характер кардиосклероза можно было бы обозначить не только как диффузный, но местами как диффузно-мелкоочаговый (см. рисунок 22), хотя это не существенно.

Хотелось бы получить ответ на один вопрос. Как Вы объясняете тот факт, что снижение количества функционирующих капилляров сопровождается увеличением их площади?

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, методам исследования, новизне результатов, научной и практической ценности представляет собой

завершенную научно-квалификационную исследовательскую работу, в которой решена актуальная научно-практическая задача – в эксперименте комплексно продемонстрированы структурные изменения миокарда при почечной недостаточности, 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:

научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор

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

Л.В. Кактурский

Л.В. Кактурский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»

Минобрнауки России

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел. +7(499) 120-80-65, E-mail: morfolum@mail.ru

02.02.2020 г.

Подпись чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Л.В. Кактурского ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт морфологии человека»

Р.А. Вандышева

