

О Т З Ы В

официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Муминджонова С.А. «Патогенетические особенности коррекции факторов коронарного ангиогенеза при ишемической болезни сердца», представленной к защите в Диссертационный Совет 6D.КОА-008 при ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность затрагиваемой проблемы научной работы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти во всем мире, и современные методы терапии лишь замедляют прогрессирование заболевания. Кардиомиоциты - стабильная клеточная популяция с ограниченным потенциалом для возобновления после повреждения миокарда. Гибель и дисфункция кардиомиоцитов вследствие их ишемии очевидно должна быть реваскуляризирована с целью предотвращения дальнейших эпизодов ишемии. В данном плане трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга стимулирует ангиогенез и восстанавливает структуру и функцию поврежденного ишемией миокарда. Метаболические и функциональные изменения при ишемии возникают в течение нескольких секунд и со временем прогрессивно усугубляются, предопределяя нарушения метаболического и ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсичных продуктов метаболизма, ионов H^+ , натрия, кальция, свободных радикалов, что в конечном итоге приводит к морфологическому повреждению и гибели клетки. В разрешении этих патогенетических процессов в литературе описаны методы системной энзимотерапии, основанные на противовоспалительном, противоотечном, фибринолитическом и иммуномоделирующем действии. В таком сложном переплетении нейро-эндокринно-гуморальных механизмов главенствующая роль принадлежит калликреин-кининовой системе крови, поскольку многие из перечисленных патохимических процессов активируются кининами. Согласно современным представлениям именно полипептидам калликреин-кининовой системы принадлежит роль в развитии болевого фактора, механизмах микроциркуляции, им отводится роль пускового фактора в процессах свертывания и фибринолиза крови, регуляции тонуса сосудов, клеточной пролиферации, трансмембранного потенциала, воспалительных и аллергических процессов.

Научная новизна. Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан, которая посвящена вопросам патогенетической терапии ишемической болезни сердца. В работе проведён анализ и интерпретация результатов лечения стволовыми клетками CD 133+. Изучены также основные патогенетические и патохимические факторы, влияющие непосредственно на ангиогенез. В частности впервые получены данные о функциональной активности калликреин-кининовой системы крови и её гемореологии у больных с коронарной болезнью сердца, которые в сопоставлении с результатами сцинтиграфии являются в качестве контроля эффективности лечения и прогностической оценки. Оценена эффективность комплексной терапии, непосредственно влияющей на патогенетические звенья ангиогенеза и регенерации кардиомиоцитов, включающей ингибиторы калликреина, кардиопротекторов и антиоксидантов в лечении больных инфарктом миокарда.

В последнее десятилетие исследования сосредоточились на регенерацию сердца с помощью трансплантации стволовых клеток или продукты, полученные из стволовых клеток, различных источников или использование биоматериалов, которые могут быть применены с помощью стволовых клеток для одновременной стабилизации местной матрицы миокарда. Стволовые клетки стали перспективными для регенеративной медицины не только из-за их способности к дифференциации кардиомиоцитов и клеток линий сосудистого образования, но также из-за их способности к активации различных факторов роста паракринным механизмом. В тоже время следует принимать во внимание немаловажную роль кининов в процессах ангиогенеза и поддержания реологических свойств крови. Учёт данных обстоятельств позволяет своевременно корректировать состояние кининов, свёртывающей и фибринолитической системы крови, что позволит значительно снизить риск развития осложнений клеточной терапии.

Практическая значимость. Работа является одной из первых в нашей стране исследованием, в котором изучены вопросы безопасности и перспективности использования клеточных технологий (аутологичных клеток-предшественников CD 133+) в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Изучение показателей систем быстрого реагирования (процессы изменения реологических свойств крови и изменения баланса кининов) позволяет оценить патогенетические особенности различной степени ишемии миокарда. Своевременная коррекция показателей систем быстрого реагирования позволяет оптимально улучшить процессы регенерации и метаболизма в миокарде. Одновременно

проведен необходимый объём клинико-инструментальных исследований у 2-х групп больных с ИБС с применением кардиопротекторов и энзимов.

Основные научные результаты в рамках требований к кандидатским диссертациям. С учётом актуальности проблемы автором грамотно определены цель и задачи, адекватно и успешно решены. Диссертационная работа имеет традиционное построение, содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение и список литературы.

Полученные результаты позволили установить, что клеточная терапия является безопасным методом лечения ИБС и может быть использована у пациентов наряду или с противопоказаниями к стентированию и аорто-коронарному шунтированию. Наиболее показательными в работе явились исследования кининов, которые показали, что активация кининов и его компонентов может быть использована в качестве предикторов при диагностике инфаркта миокарда на ранних стадиях и его осложнений, а также в процессе лечения. Снижение активности свертывающей системы крови могут быть факторами предопределяющими развитие ИБС и его осложнений. Кроме того автор убедительно показал, что фактором, затрудняющим ангиогенез, несомненно является дисбаланс ККС-калликреина, прекалликреина, снижение ингибиторных ёмкостей КК и в последствии появляется высокий риск тромбообразования. В данном плане автором применено дополнительное назначение препаратов-ингибиторов калликреина после инфаркта миокарда в короткие сроки, что нормализовало показатели кининовой системы крови, гемореологии. Так, 15 пациентов, которые прошли клеточную терапию, находились под динамическим наблюдением, т.е. в течение 9 месяцев после клеточной терапии проходили повторные обследования. Средняя фракция выброса исходно составила $50 \pm 9\%$, а после лечения $58,0 \pm 9\%$. Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 250 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 67Вт. По сравнению до и после терапии объёмные показатели левого желудочка, КСО и КДО существенно изменились. Так, конечный систолический объём после отдаленной терапии составил 109 ± 25 , в то время как исходный показатель составлял 114 ± 25 и разница составила 4%. Конечный диастолический объём после отдаленной терапии (9мес) составил 64 ± 18 , в то время как исходный показатель составлял 75 ± 19 и разница составила около 17%. Анализ перфузии миокарда с помощью сцинтиграфии показал увеличение процента перфузии до и после клеточной терапии.

Степень обоснованности и достоверности каждого результата (нового положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации. В диссертации все научные положения, выводы и практические рекомендации чётко отражают поставленные задачи, которые обоснованные и логически вытекают из результатов проведенных исследований. В диссертационной работе автором проанализировано более 268 литературных источников. На основании результатов собственных исследований автором научно обоснованы выводы и практические рекомендации и предложен научно-обоснованный алгоритм тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 2 методические разработки. Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные положения, результаты, выводы и заключение. Количество и качество опубликованных работ соответствует кандидатской диссертации.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Заключение. Результаты исследований диссертационной Муминджонова С.А. «Патогенетические особенности коррекции факторов коронарного ангиогенеза при ишемической болезни сердца», представляют не только научную ценность, но имеют большое значение в области практической медицины, поскольку результаты исследований дают возможность раннего ангиогенеза при ишемии миокарда. Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан. Она посвящена вопросам патогенетической терапии ИБС. В работе проведён анализ и интерпретация результатов лечения стволовыми клетками CD 133+. Изучены также основные патогенетические и патохимические факторы, влияющие непосредственно на ангиогенез. В частности впервые получены данные о функциональной активности калликреин-кининовой системы крови и её гемореологии у больных с коронарной болезнью сердца, которые в сопоставлении с результатами сцинтиграфии могут быть расценены в качестве контроля эффективности лечения и прогнозной оценки. Оценена эффективность комплексной терапии, непосредственно влияющей на патогенетические звенья ангиогенеза и регенерации кардиомиоцитов, включающей ингибиторы калликреина, кардиопротекторов и антиоксидантов

в лечении больных инфарктом миокарда. Получены удовлетворительные результаты, показывающие стабилизацию каллекреин-кининовой системы крови, реологии крови, а также методом сцинтиграфии миокарда доказано положительное влияние аутологичных стволовых клеток на ангиогенез миокарда. В практическом плане предложена схема тактики ведения пациентов, а также лабораторного контроля за состоянием ангиогенеза, реологических свойств крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения стволовой терапии аутологичными клетками CD133+. Для практической кардиологии предложены методы коррекции направленные на восстановление и улучшение ангиогенеза миокарда, а также коррекция баланса кининов, направленная на стабилизацию реологических свойств крови.

По своей научной новизне, практической значимости, по объёму выполненных исследований и методическому подходу диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта №163, глава 10 «Типового положения о диссертационных советах», утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года № 505, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

**Официальный оппонент,
заместитель директора ГУ «Республиканский
клинический центр кардиологии»,
кандидат медицинских наук,**



Х.Т. Файзуллоев

Контактная информация: Государственное учреждение «Республиканский клинический центр кардиологии»

Почтовый адрес: 734026, г. Душанбе, ул. И.Сомони 59А

Тел: +992(37)235-53-10, 236-40-10

E-mail: cardio2008@mail.ru; shohin.2015@mail.ru

Подпись	<i>Файзуллоев ХТ</i>
Заверяю	
Начальник ОК	<i>Кешмиева</i>

01.04.2022г.