

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



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

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

11.03.2026 № 02-05-1945/26
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального
директора по научной работе
федерального государственного
бюджетного учреждения
"Национальный медицинский
исследовательский центр
имени В.А. Алмазова"

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



А.О. Конради

« 11 » 03 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Николаевой Антонины Михайловны на тему: «Ангиогенные факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины и их генетический полиморфизм у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности: 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения сохраняют статус доминирующего этиологического фактора в глобальной структуре смертности и инвалидизации взрослого трудоспособного населения. Значительная эволюция терапевтических и интервенционных стратегий ведения острого ИМ, наблюдаемая за последние три десятилетия, способствовала существенной минимизации уровней госпитальной летальности и оптимизации долгосрочных клинических исходов. Тем не менее, в отдаленном постинфарктном периоде примерно почти у половины пациентов инициируются процессы дезадаптивного ремоделирования сердца. Данный патоморфологический феномен выступает фундаментальным субстратом для прогрессирующего роста распространенности хронической сердечной недостаточности

(ХСН). Вышеизложенное обуславливает актуальность поиска и верификации предикторов, позволяющих осуществлять персонифицированную стратификацию риска дезадаптивного ремоделирования сердца в постинфарктном периоде.

Данные фундаментальных исследований свидетельствуют о мультифакторной природе инициации дезадаптивного постинфарктного ремоделирования, в основе которого лежит сложное взаимодействие механизмов клеточной регенерации и молекулярных сигнальных путей. В частности, процесс реперфузии миокарда может еще больше усилить миокардиальное повреждение. Кроме этого, степень и выраженность воспалительной реакции в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение является одним из основных и определяющих факторов в формировании окончательного размера некротизированного миокарда, выраженность дилатации левого желудочка и темпы прогрессирования сердечной недостаточности, что в совокупности формирует долгосрочный клинический прогноз пациента.

Таким образом, комплексный анализ воспалительных медиаторов, генетических полиморфизмов и функциональных показателей сердца в различные периоды после ИМпST является актуальной задачей современной кардиологии, направленной на раннюю идентификацию пациентов с риском неблагоприятного ремоделирования и разработку научно обоснованных подходов к его профилактике.

Диссертационная работа Николаевой Антонины Михайловны посвящена вышеописанным нерешенным вопросам патофизиологии постинфарктного ремоделирования сердца, что определяет ее современность и соответствует планам развития медицинской науки и практической неотложной кардиологии. Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокой медицинской и социальной значимостью проблемы патологического постинфарктного ремоделирования миокарда. Научный интерес сфокусирован на выявлении генетических детерминант данного процесса, в частности, на изучении ассоциаций полиморфных вариантов генов цитокинов и ангиогенных факторов как фундаментальных регуляторов репаративной регенерации сердца, имеющих значение для постинфарктной регенерации миокарда.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Николаевой Антонины Михайловны представляет собой заверченный научно-квалификационный труд, характеризующийся высокой степенью научной новизны. В работе реализован системный методологический подход, базирующийся на интегративном анализе клинико-анамнестических, гемодинамических,

биохимических и молекулярно-генетических предикторов для верификации закономерностей формирования раннего и позднего постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов с ИМпСТ в условиях реализации современных протоколов реперфузионной терапии.

Результаты диссертационного исследования позволили установить динамику цитокинового и хемокинового профилей у пациентов с ИМпСТ в течение 12 месяцев наблюдения. Показано, что патогенетическим субстратом позднего патологического ремоделирования миокарда являлся специфический иммуновоспалительный дисбаланс в острой фазе инфаркта, характеризующийся элевацией титров провоспалительных медиаторов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, TRAIL) и дефицитом хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO). Доказано, что снижение концентрации эотаксина/CCL11 ниже порогового значения 91 пг/мл на 7-е сутки ИМ выступал в качестве независимого предиктора позднего патологического ремоделирования в отдаленном периоде.

Проведенный анализ данных продемонстрировал патогенетическую роль полиморфных вариантов rs3024492, rs3024490 гена IL10, rs13122694 гена FGF2, а также rs6632528 и rs4830939 гена VEGFD в детерминации морфофункциональной эволюции сердца после ИМпСТ. Установлено, что данные генетические маркеры ассоциированы с динамикой сократительной способности миокарда и дилатации левого желудочка, как в раннем, так и в отдаленном постинфарктных периодах. Выявлен прогностический потенциал редкого аллеля T rs4830939 гена VEGFD в отношении прогрессирующей дилатации ЛЖ. Также получены новые данные о том, что носительство редких аллелей T rs3024492 гена IL10 и rs13122694 гена FGF2 на интенсивность транскрипционной активности соответствующих генов и концентрацию цитокинов IL-10 и FGF-2.

Кроме того, автором показан вклад полиморфных вариантов rs1800629 гена TNF, rs5353 гена SELE и rs6632528 гена VEGFD в риск развития ИМпСТ и последующий динамический процесс структурно-функциональной перестройки миокарда. Определено, что гомозиготные генотипы CC rs5353 гена SELE и GG rs1800629 гена TNF ассоциированы с благоприятным типом ремоделирования. Данная закономерность свидетельствует об амбивалентной природе указанных генетических вариантов, функциональная экспрессия которых опосредована интенсивностью системного воспалительного ответа.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования Николаевой Антонины Михайловны имеют важное научно-практическое значение.

Проведённое исследование расширяет научные представления о механизмах воспалительно-репаративных процессов при постинфарктном ремоделировании сердца и дополняет современные представления о патогенезе постинфарктного ремоделирования сердца. В ходе работы были выявлены новые прогностические критерии и ключевые звенья патогенеза позднего ремоделирования сердца после ИМпСТ, что обосновывает целесообразность персонифицированных подходов в диагностике и профилактике ХСН. Разработана и валидирована интегративная модель прогнозирования, основанная на совокупном анализе мультимодальных данных (клинических, инструментальных, лабораторных, генетических), позволяющая на ранних этапах верифицировать пациентов группы высокого риска.

Согласно результатам выполненной работы, выявлены новые закономерности изменения биомеханики миокарда левого желудочка по данным 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки ИМпСТ у пациентов без выраженных изменений геометрии и объёмов с последующим развитием патологического ремоделирования.

Важная роль в генезе патологического ремоделирования отведена персистирующему субклиническому воспалению. В частности, идентифицирован биохимический маркер – зотаксин/CCL11: снижение его плазменной концентрации менее 91 пг/мл на 7-е сутки заболевания с высокой точностью ассоциировано с риском развития поздней дилатации ЛЖ.

Интеграция данных визуализации и молекулярно-генетического профилирования позволяет имплементировать комбинированные алгоритмы риск-ориентированного мониторинга. Это открывает перспективы для валидации полигенных шкал риска и совершенствования персонализированных стратегий вторичной профилактики и ведения пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца в клинической практике.

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

Диссертационное исследование проведено в соответствии с правилами и принципами надлежащей клинической практики. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации Николаевой А.М.,

подтверждается высоким методологическим уровнем проведенной работы: корректно сформулированы цель и задачи исследования, дизайн исследования соответствует поставленным задачам. Гипотеза исследования сформулирована на основании детального анализа современных данных литературы. Выборка исследования достаточна для решения поставленных задач: суммарно во все части исследования было включено 84 пациентов с острым ИМпST, которым в период с 2019 по 2021 годы выполнялись ЧКВ.

Достоверность полученных результатов Николаевой А.М. основана на использовании современных методов медицинской статистики, длительном периоде наблюдения и широком использовании современных высокопроизводительных лабораторно-инструментальных методов исследования: анализом комплекса биомаркеров с применением системы Multiplex и современными молекулярно-генетическими методами. Цель работы отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели и отражены в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в ходе исследования. Практические рекомендации в своем описании указывают на конкретные алгоритмы их применения. В исследовании использован достаточный объем литературных как отечественных, так и иностранных источников.

Материалы работы прошли апробацию на ведущих всероссийских и международных научных мероприятиях (Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (онлайн, 2021), Второй всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов 2022 (Казань, 2022), Четвертый всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023).

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

На основании полученных данных результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск), а также в образовательный процесс кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках дисциплин

«Кардиология» и «Функциональная диагностика» и используются при обучении ординаторов, врачей, аспирантов.

Результаты исследования целесообразно рекомендовать к внедрению в клиническую практику лечебных учреждений кардиологического профиля, использовать в педагогическом процессе по специальностям «Кардиология», «Функциональная диагностика», а также принять во внимание при разработке и актуализации клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация и автореферат по своей структуре и содержанию соответствуют требованиям к оформлению диссертации, установленным Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, а также национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации».

Диссертационное исследование Николаевой А.М. соответствует паспорту заявленной научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а именно п.3. Заболевания коронарных артерий; п.4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; п.6. Атеросклероз; п.11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертационная работа Николаевой А.М. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 33 рисунками, содержит 37 таблицы. В указателе литературы приведено 225 источников, из них 17 отечественных и 208 зарубежных авторов, что свидетельствует о достаточно глубоком анализе проблемы. В работе широко применены публикации последних лет, включая источники из высокорейтинговых журналов, посвященные изучению постинфарктного ремоделирования сердца, его молекулярно-клеточных и генетических механизмов патогенеза.

Во введении автор аргументировано обосновывает актуальность темы диссертационного исследования. Поставленные задачи логично следуют из цели настоящего исследования. Материал введения отражает как научную новизну, так и практическую значимость диссертационной работы.

Первая глава «Обзор литературы» является традиционной и посвящена литературному обзору по исследуемой тематике, отражает современное состояние проблемы постинфарктного ремоделирования сердца, клеточно-молекулярные основы постинфарктного повреждения сердца и молекулярно-генетические аспекты постинфарктного ремоделирования сердца, а именно, раскрытие роли полиморфных вариантов генов биомаркеров при остром ИМ. Обзор литературы написан литературным языком, раскрывает сущность проблемы.

Глава «Материалы и методы исследования» демонстрирует высокий методический уровень выполненного исследования. Вторая глава детально описывает общую структуру исследования, критерии включения и исключения, способы формирования и характеристики исследуемых групп, используемые методики исследования. В тексте подробно рассматриваются применяемые статистические методики. Результаты исследования обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Третья глава посвящена «Результатам собственных исследований и их обсуждению», где представлен систематизированный и логически завершённый анализ полученных данных. Все полученные данные соответствуют информации, представленной в статьях, опубликованных в научных рецензируемых изданиях. Проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования и их сопоставление с ранее опубликованными данными.

Все представленные в тексте и таблицах результаты были подвергнуты статистической обработке, указан уровень статистической значимости, и выводы сформулированы на основе выявленных статистических закономерностей. Выводы диссертации логично вытекают из существа работы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации полностью соответствуют результатам проведенной работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Автореферат диссертации Николаевой А.М. отражает содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии со всеми требованиями ВАК. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. Также опубликовано 8 тезисов по материалам всероссийских и зарубежных конференций. Дополнительным подтверждением научно-практической ценности работы являются полученные автором свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Однако в процессе её изучения возникло несколько уточняющих вопросов:

1.

Каковы характеристики оказания помощи больным с ИМпST, сравниваемых в разные годы лечения по следующим показателям, – время «симптом-звонок», «диагноз-дверь», процент «спасительных» ЧКВ в пределах 24 часов после ТЛТ, госпитальная летальность?

2.

Проводилась ли полная реваскуляризация миокарда в изучаемой группе больных? Если нет, то, каким образом, по мнению автора, это обязательная на сегодняшний день технология может сказаться на результатах работы?

3.

Каким образом, по мнению автора, может быть реализована практическая рекомендация по определению концентрации CCL11 (эотаксина) у пациентов с ИМпST в рамках действующих рекомендаций и стандартов лечения?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

Заключение

Диссертационная работа Николаевой Антонины Михайловны на тему: «Ангиогенные факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины и их генетический полиморфизм у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца» является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена научно-практическая задача по разработке способов прогнозирования постинфарктного ремоделирования сердца с учетом молекулярно-генетических факторов, что вносит существенный вклад в развитие медицинской науки и практики здравоохранения и имеет важное значение для кардиологии. Работа выполнена на высоком методическом уровне, содержит научную новизну и имеет высокую практическую значимость.

По своей актуальности, научной и практической новизне, достоверности полученных результатов диссертация соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017

№650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62, от 16.10.2024 № 1382), а ее автор, Николаева Антонина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Николаевой Антонины Михайловны на тему «Ангиогенные факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины и их генетический полиморфизм у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца» заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания №1 от 17.02.2026).

Профессор кафедры факультетской
терапии с клиникой
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Панов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава
России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Адрес организации: 197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Телефон: +7 (812) 702-37-30

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru

Web-сайт организации: <http://www.almazovcentre.ru>