

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Печериной Тамары Борзалиевны на диссертацию Николаевой Антонины Михайловны на тему «Ангиогенные факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины и их генетический полиморфизм у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20.Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Исследование процессов ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, является актуальным направлением, которое соответствует стратегическим приоритетам развития медицинской науки и здравоохранения.

На сегодняшний день эффективность методов своевременного восстановления кровотока при инфаркте миокарде не вызывает сомнений. Однако, несмотря на современные достижения в области мировой кардиологии, часть пациентов подвержена развитию патологического постинфарктного ремоделирования сердца, которое лежит в основе манифестации и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (СН). Распространенность внезапной сердечной смерти от хронической СН и аритмий, вызванных острым инфарктом миокарда, является сложной проблемой кардиологии, в связи с чем вопросы патофизиологии процессов ремоделирования сердца активной изучаются для разработки эффективных лечебно-профилактических стратегий.

Эволюция представлений о постинфарктном ремоделировании левого желудочка позволила выделить множество предикторов его дезадаптивного развития. Однако проблема поиска специфичных индикаторов, обладающих высокой прогностической ценностью в острейшем и остром периодах инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), остается одной из наиболее дискуссионных и нерешенных задач клинической кардиологии.

На сегодняшний день накоплен значительный эмпирический материал о роли воспалительных маркеров в патогенезе дилатации левого желудочка, однако трансляция этих знаний в практическое здравоохранение затруднена неоднородностью полученных данных. Фрагментарный характер сведений о клеточно-молекулярных триггерах сердечного ремоделирования обуславливает высокую научную значимость дальнейшего изучения данной проблемы в рамках прецизионной медицины. Кроме того, результаты предшествующих исследований демонстрируют существенную вариабельность отдаленных клинических исходов у пациентов с сопоставимым анамнезом даже при условии достижения эффективной реперфузии. Данная гетерогенность позволяет предположить значимую роль

генетического детерминизма в процессах репарации миокарда. В этой связи верификация полиморфных вариантов генов цитокинового каскада и ангиогенных факторов роста для оценки полигенного риска представляется актуальной научно-практической задачей, направленной на совершенствование предиктивных моделей патологического ремоделирования и хронической сердечной недостаточности.

Диссертационная работа Николаевой А.М. посвящена изучению взаимодействия воспалительных медиаторов, генетических полиморфизмов и функциональных показателей сердца в различные периоды после ИМпСТ. Результаты исследования направлены на углубление понимания молекулярно-клеточных механизмов формирования того или иного типа ремоделирования сердца, что является критически важным для разработки персонализированных прогностических моделей у пациентов с первичным ИМпСТ. В связи с вышеизложенным актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов диссертации

Диссертационная работа Николаевой А.М. направлена на поиск и обоснование диагностической ценности молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с неблагоприятной структурно-функциональной перестройкой сердца после ИМпСТ в контексте современных стратегий реперфузионной терапии.

В представленном исследовании охарактеризован клинический профиль пациентов с постинфарктным ремоделированием в условиях применения высокотехнологичных стратегий лечения острого ИМпСТ. Автором детально описана динамика биомеханических параметров миокарда в раннем и отдаленном периодах наблюдения, а также изучен цитокиновый профиль и распределение частот однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов. Впервые установлено, что триггером позднего патологического ремоделирования выступает дисбаланс медиаторов воспаления в остром периоде ИМ, характеризующийся гиперэкспрессией гранулоцитарно-макрофагального фактора роста и лиганда, ассоциированного с апоптозом- TRAIL и низкими значениями хемокинов (эотаксина, хемокина макрофагов и CXCL/GRO) в остром периоде инфаркта. Верифицировано прогностическое значение эотаксина: снижение его концентрации менее 91 пг/мл на 7-е сутки заболевания является высокоспецифичным предиктором развития позднего патологического ремоделирования сердца.

В рамках исследования впервые проведена оценка вклада генетического полиморфизма локусов TNF (rs1800629), SELE (rs5353) и VEGFD (rs6632528) в риск развития ИМпСТ и характер последующего ремоделирования сердца. Научную новизну работы составляет описание ранее не изученных связей между полиморфизмами генов IL10, FGF2 и VEGFD с параметрами сократимости и дилатации левого желудочка в раннем и отдалённом постинфарктных периодах. Выявлена роль редкого аллеля T rs4830939 VEGFD как предиктора значительного увеличения конечно-диастолического объема ЛЖ.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, обеспечены комплексной и верифицированной методологии исследования. Применялись стандартизированные методы обследования пациентов, соответствующие актуальным клиническим рекомендациям, а также использованием адекватных методов статистического анализа. Количество пациентов, включенных в исследование, достаточное для получения достоверных результатов. Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач.

Основные положения и результаты диссертационного исследования отражены в 14 научных работах. В их числе – 5 полнотекстовых статей в ведущих рецензируемых периодических изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, и 8 публикаций в материалах всероссийских и международных научно-практических конференций. Кроме того, по результатам работы получено свидетельство о государственной регистрации базы данных. Результаты диссертационного исследования были представлены и получили всестороннее обсуждение на ведущих всероссийских и международных научно-практических конференциях, съездах и форумах (5 всероссийских мероприятий и одна зарубежная конференция). Таким образом, совокупность методологических подходов и практическая апробация позволяют считать выводы работы статистически и клинически достоверными.

Степень обоснованности научных положений и выводов по диссертации

Диссертационное исследование Николаевой А.М. характеризуется высокой методологической строгостью и точностью дизайна исследования. Автором логично сформулированы цели и задачи исследования. Обоснованность результатов диссертации обусловлена интеграцией глубокого клинического анализа и передовых лабораторных технологий, использованием высокопроизводительных методов диагностики и молекулярно-генетического тестирования в сочетании с репрезентативным объемом выборки.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Николаевой А.М., соответствуют поставленным целям и задачам исследования, и логично вытекают из полученных данных.

Таким образом, представленное исследование в полной мере реализует классическую научную парадигму: от верифицируемой гипотезы и релевантной методологии – к воспроизводимым результатам и логически завершенным, практически значимым выводам. Высокая степень обоснованности всех положений диссертации является неоспоримой.

Теоретическая и практическая значимость и рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы имеют большую практическую и теоретическую значимость.

Работа дополняет существующую концепцию постинфарктного ремоделирования новыми данными о молекулярно-клеточных механизмах и прогностических маркерах его неблагоприятных вариантов. Выявленные закономерности служат инструментом для оптимизации персонализированного подхода к ведению больных после ИМпСТ, позволяя повысить прогностическую точность и эффективность профилактики формирования хронической СН.

В ходе исследования верифицирована высокая диагностическая значимость технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в выявлении ранних нарушений биомеханики миокарда уже в острейшем периоде заболевания (первые 24 часа). У пациентов с последующим развитием патологического ремоделирования наблюдаются значимые изменения параметров глобальной и регионарной деформации левого желудочка при отсутствии выраженной дилатации и увеличения объёмов. Это свидетельствует о высоком прогностическом потенциале метода для ранней идентификации больных группы риска.

Комплексная оценка лабораторного статуса пациентов после ИМпСТ позволила выявить значимый вклад субклинического воспаления в генез позднего патологического ремоделирования сердца. Установлена прямая ассоциация между снижением концентрации эотаксина/CCL11 < 91 пг/мл на 7-е сутки заболевания и последующим развитием патологического ремоделирования. Предложенный биохимический параметр характеризуется высокой прогностической ценностью и может быть интегрирован в алгоритмы ранней идентификации пациентов группы высокого риска.

Идентификация полиморфных вариантов генов-кандидатов, детерминирующих развитие патологического постинфарктного ремоделирования, может послужить инструментом для совершенствования персонифицированных программ вторичной профилактики. Данный подход позволяет таргетировать терапевтические вмешательства у больных ИМпСТ с учетом их индивидуального генетического профиля.

Внедрение комбинированного подхода к прогнозированию исходов ИМпСТ, основанного на ранней эхокардиографической оценке и молекулярно-генетическом тестировании, может быть использовано в клинической практике для совершенствования индивидуализированных стратегий ведения больных, перенёсших острый инфаркт миокарда. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ для дальнейшего изучения механизмов постинфарктного ремоделирования. Полученные данные могут быть использованы в формировании новых гипотез поисковых и прикладных биомедицинских исследований для внедрения

результатов в клиническую практику, разработке программ вторичной профилактики СН, а также создания и валидации полигенных шкал риска ССЗ.

Материалы проведенного исследования целесообразно интегрировать в образовательный процесс по программам высшего и дополнительного профессионального образования для специальностей «Кардиология» и «Функциональная диагностика». Кроме того, полученные данные могут служить доказательной базой при разработке и актуализации клинических рекомендаций и протоколов оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в выполненное исследование является определяющим и охватывает все его ключевые этапы. Автором самостоятельно разработана концепция и дизайн исследования, сформулированы его цели, задачи и научные гипотезы. Соискатель непосредственно участвовал в отборе пациентов с первичным ИМпST для включения их в исследование, клинической курации пациентов в течение 1 года, сбор данных, заполнении базы данных, с последующей обработкой и анализом данных. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов, проведена интерпретация полученных закономерностей, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации, изложенные в диссертации. Все разделы диссертации написаны лично автором.

Помимо этого, личное участие автора заключалось в написании тезисов, научных статей, в подготовке медицинской технологии, которая была внедрена по результатам проведенной работы, в выступлениях с докладами на всероссийских и международных конгрессах, регистрации базы данных.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа построена традиционно, написана в соответствии с общепринятыми правилами, изложена на 181 странице, иллюстрирована 33 рисунками и содержит 37 таблиц, состоит из введения, трех основных глав, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 225 литературных источников, из них 208 зарубежных. Основная масса источников опубликована в ведущих периодических изданиях с высокими индексами цитирования.

По объему материала, оформлению работы и изложению диссертация Николаевой А.М. полностью соответствует требованию ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация написана ясно, логично, хорошим литературным языком.

Во введении автором актуализирована проблема постинфарктного ремоделирования сердца и необходимость в поиске генетических маркеров

развития ремоделирования сердца, а также степень разработанности данной проблемы. Цель и задачи работы сформированы четко, описана научная новизна полученных результатов, их теоретическое и практическое значение, указаны положения, выносимые на защиту. Диссертационная работа обладает высокой научной актуальностью, новизной рассмотрения научной проблемы.

В обзоре литературы приведены данные последних исследований, посвященные данной проблеме. Обзор литературы подробный, логичный, структурированный.

Глава «Материалы и методы исследований» отражает дизайн исследования, содержит характеристику обследованных лиц с указанием критериев включения и исключения (невключения), описание использованных методов исследования и подходы к статистической обработке материала. Объем сформированной выборки является репрезентативным и достаточным для реализации поставленных задач, а применение современных методов статистического анализа гарантирует высокую точность и воспроизводимость полученных результатов.

В главах, посвященных результатам исследования, подробно систематизированы и в полной мере описаны собственные данные, иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками. Изложенные результаты позволяют говорить о выполнении поставленных задач исследования.

В главе «Заключение» изложены в лаконичной форме достигнутые результаты. Обсуждается детальный анализ полученных результатов, сравнение их с литературными данными. Исследователем собран достаточный материал, осуществлен тщательный анализ полученных результатов. Выводы, представленные в диссертации, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, вытекают из изложенного материала и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТом, написана хорошим языком, четко, последовательно, грамотно и соответствующим образом оформлена. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.20. Кардиология (медицинской науки), а именно пунктам 3, 4, 6 и 11.

Автореферат и научные публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Николаевой Антонины Михайловны нет. Однако в процессе её изучения возникло несколько уточняющих вопросов:

1. С учетом того, что эотаксин известен прежде всего как хемоаттрактант для эозинофилов, как Вы объясняете патофизиологический механизм его потенциально "протективного" действия при постинфарктном

репаративном процессе (т.к. в работе продемонстрировано, что именно низкий уровень ассоциирован с поздним постинфарктным ремоделированием)? Почему именно 7-е сутки оказались наиболее информативными для оценки данного маркера? Существует ли вариабельность концентраций эотаксина, которую необходимо учитывать при потенциальном внедрении этого теста в клиническую практику?

2. В работе продемонстрирован амбивалентный эффект некоторых генотипов (CC rs5353 *SELE* и GG rs1800629 *TNF*), которые, с одной стороны, повышают риск развития инфаркта миокарда, но, с другой - ассоциируются с более благоприятным типом ремоделирования. Как Вы считаете, с чем может быть связан этот феномен? И как, по Вашему мнению, эти двунаправленные ассоциации могут быть использованы в разработке персонализированных прогностических алгоритмов для пациентов, уже перенесших ИМпСТ?

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача современной кардиологии, заключающаяся в идентификации и верификации клинических, эхокардиографических, биохимических и генетических детерминант, позволяющих на раннем этапе выделять пациентов с высоким риском позднего патологического ремоделирования сердца после ИМпСТ. Полученные данные имеют существенное значение для развития персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST.

Актуальность темы, современный уровень выполненной данной работы, большой объем материала, интересные результаты, существенные выводы и практические рекомендации позволяют признать, что диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20.Кардиология (медицинские науки), а ее

Заведующая лабораторией патологии
миокарда и трансплантации сердца отдела
хирургии сердца и сосудов, главный врач
федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний» доктор
медицинских наук, доцент



Подпись д.м.н., доцента Печериной Т.Б. заверяю:

Ученый секретарь федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-
исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук



kgf

Яна Владимировна Казачек

26. деврн. 2026

8