

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Жирова Игоря Витальевича на диссертационную работу 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 и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Широкое внедрение в практику неотложной кардиологии чрескожного коронарного вмешательства в качестве рутинного метода реперфузии миокарда позволило значительно снизить смертность и улучшить прогноз больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). При этом более половины случаев сердечной недостаточности (СН) патогенетически обусловлены острым некрозом миокарда, что определяет необходимость изучения постинфарктных изменений сердца для совершенствования стратегий ее вторичной профилактики.

Постинфарктное ремоделирование миокарда является многофакторным процессом, а механизмы его формирования до сих пор остаются во многом мало изученными. Благодаря активному изучению на протяжении полувека проблемы постинфарктного ремоделирования было доказано, что дисбаланс воспалительных маркеров и персистирующее асептическое воспаление могут препятствовать регенерации миокарда. Наблюдаемая вариабельность воспалительного ответа при идентичном повреждении миокарда указывает на значимую роль индивидуальных факторов. Это подчеркивает актуальность дальнейшего анализа путей регуляции белковых молекул, участвующих в патогенезе воспаления.

Актуальные мировые исследования последних лет подтверждают значимую роль генетической детерминированности в клиническом течении ишемической болезни сердца. Генетические маркеры острого инфаркта миокарда (ИМ) в настоящий момент времени изучены недостаточно, однако с появлением полногеномных ассоциативных исследований верифицированы участки генома, ассоциированные с риском развития и неблагоприятным течением ИМ. Во многом индивидуальный подход к своевременной диагностике, лечению и реабилитации пациента может быть осуществлен благодаря наличию информации о генетических особенностях больного.

Таким образом, диссертационная работа Николаевой А.М., направленная на изучение потенциальной роли полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных

цитокинов, факторов роста при ИМпСТ является актуальной.

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

Впервые проведена комплексная оценка взаимодействия генетических и клинико-лабораторных факторов, определяющих динамику постинфарктного ремоделирования сердца у больных с ИМпСТ в условиях актуальных стратегий реперфузионного лечения.

Получены новые данные о закономерностях изменения биомеханики миокарда в раннем периоде ИМпСТ, ассоциированные с последующим патологическим ремоделированием сердца при исходно сохранных геометрических и объемных параметрах левого желудочка.

Новыми представляются данные о том, что выраженный провоспалительный ответ и снижение хемокинового потенциала в ранние сроки ИМ ведут к неблагоприятным морфофункциональным изменениям сердца. Снижение содержания зотаксина/CCL11 ниже 91 пг/мл на 7-й день заболевания может рассматриваться в качестве прогностического критерия.

Впервые выявлена взаимосвязь между полиморфными вариантами генов (IL10, FGF2, VEGFD) и динамикой сократительной способности миокарда после ИМпСТ. Показано, что генетическим предиктором более выраженной дилатации ЛЖ является аллель T rs4830939 гена VEGFD. Также установлено, что редкие аллели T полиморфизмов rs3024492 и rs13122694 гена FGF2 ассоциируются с более высоким уровнем продукции интерлейкина-10 и фактора роста фибробластов-2 за счет усиления экспрессии соответствующих генов.

В результате выполнения диссертационной работы получены новые данные о вкладе генов TNF, SELE и VEGFD в постинфарктное ремоделирование сердца. Установлено, что носительство гомозигот CC rs5353 гена SELE и GG rs1800629 гена TNF было ассоциировано с благоприятным ремоделированием миокарда, что подтверждает двойственную роль этих маркеров в регуляции воспаления в зависимости от степени его выраженности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов исследования с применением стандартизованных и корректных методов статистического анализа, полностью решенными задачами, сформированными в

соответствии с поставленной целью исследования. Объем выборки является достаточным для обеспечения статистической мощности исследования.

Обоснованность основных положений, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена, прежде всего, четко продуманным дизайном работы. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендации работы не вызывает сомнений. При выполнении данной исследовательской работы проанализировано достаточное количество клинических наблюдений ($n=84$). Всем пациентам проведен комплексный анализ клинических, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования. Протокол исследования зарегистрирован в международной базе Clinicaltrials.gov, а результаты диссертационного исследования были неоднократно представлены на конференциях и конгрессах с международным участием.

В диссертации корректно определены и сформулированы цель и задачи исследования, что определяет высокий уровень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования успешно внедрены в деятельность отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, а также используются в образовательном процессе кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при обучении ординаторов, аспирантов и врачей.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных данных.

Полученные автором результаты в полной мере изложены в статьях, опубликованных в рецензируемых рейтинговых журналах по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России; получено одно свидетельство о регистрации базы данных; 8 работ являются материалами конференций, съездов, форумов.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертационная работа Николаевой А.М. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по выявлению новых прогностических маркеров и определению ключевых механизмов позднего патологического ремоделирования сердца, что имеет существенное значение для

развития персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМпСТ.

Результаты диссертационной работы имеют большую практическую и теоретическую значимость. Полученные данные способны внести вклад в область знаний о механизмах воспаления и репарации, дополняя современные концепции патогенеза постинфарктного ремоделирования данными об интегративном влиянии генетических, иммунологических и функциональных факторов. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ для дальнейшего изучения механизмов постинфарктного ремоделирования сердца.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении комплексного подхода, объединяющего показатели биомеханики миокарда, цитокиновый профиль и результаты генетического тестирования. Это позволяет осуществлять раннюю стратификацию риска неблагоприятных исходов и индивидуализировать тактику ведения пациентов.

Разработанный в исследовании комбинированный подход к прогнозированию неблагоприятного ремоделирования, основанный на ранней эхокардиографической оценке, определении уровня CCL11 и молекулярно-генетическом тестировании, позволяет оптимизировать персонализированные стратегии ведения пациентов, перенесших ИМпСТ.

Полученные результаты могут быть использованы в образовательном процессе (для подготовки кардиологов и терапевтов), а также при разработке программ вторичной профилактики СН и создании/валидации шкал риска. Это может послужить основой для персонализации подхода к ведению пациентов с хронической СН постинфарктного генеза.

Личный вклад автора

Непосредственное участие автора заключалось в разработке концепции и планировании исследования, а также в отборе и клиническом ведении пациентов с ИМпСТ. Соискателем лично осуществлены статистический анализ и интерпретация полученных результатов. Сформулированные на их основе выводы и разработанные практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, также являются результатом самостоятельной работы автора. Помимо этого, личное участие автора заключалось в написании тезисов, научных статей, в выступлениях с докладами на всероссийских и международных конгрессах.

Структура диссертационной работы

По объему материала, оформлению работы и изложению диссертация Николаевой А.М. полностью соответствует требованию ВАК, предъявляемым к кандидатским

диссертациям. Диссертация изложена на 181 странице, иллюстрирована 33 рисунками и содержит 37 таблицы, состоит из введения, трех основных глав, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 225 литературных источников.

Во введении автором аргументирована научно-практическая значимость темы и выделены элементы новизны. Формулировка цели исследования конкретна, перечень задач сформирован в строгом соответствии с заявленной целью.

Глава I «Обзор литературы» написана хорошим литературным языком. Соискатель, опираясь на данные отечественной и зарубежной литературы, в том числе опубликованной за последние 5 лет, освещает состояние проблемы на сегодняшний день.

В главе II «Материал и методы» ясно представлены характеристики изучаемых групп пациентов, описаны методики клинического обследования больных. Количество наблюдений достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистики.

В III главе «Результаты исследования и их обсуждение» проводится анализ результатов, полученных в ходе исследования. Материал в этой главе представлен развернуто, детально проанализирован и наглядно иллюстрирован рисунками и содержит достаточное количество таблиц. При обсуждении результатов проведено сопоставление ключевых выводов работы с ранее полученными мировыми данными, что подтверждает их достоверность и научную состоятельность.

В разделе «Заключение» в структурированной форме подведены итоги всего диссертационного исследования. Автор последовательно и логично формулирует основные выводы, которые полностью соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Каждый вывод является прямым следствием представленных результатов и их обсуждения, что свидетельствует об обоснованности и доказательности проведенной работы. В «Заключении» также кратко консолидирована научная новизна и практическая значимость исследования. Данный раздел демонстрирует завершенность работы, ее внутреннюю целостность и способность автора к четкому и лаконичному обобщению полученных знаний.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации полностью соответствуют выполненному исследованию и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

В автореферате в полном объеме отражены цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены основные результаты

диссертационной работы, выводы и практические рекомендации. По материалу исследования опубликовано 14 печатных работы, которые отражают основные результаты.

Диссертация написана хорошим языком, четко, последовательно, грамотно и соответствующим образом оформлена. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.20. Кардиология (медицинской науки), а именно пунктам: п.3 – Заболевания коронарных артерий; п.4 – Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; п.6 – Атеросклероз; п.11 – Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Николаевой Антонины Михайловны нет. Однако в процессе её изучения возникли вопросы, ответ на которые хотелось получить в рамках научной дискуссии:

1. Чем вызван выбор формулы MDRD (а не CKD-EPI) для оценки функции почек?
2. Имелась ли корреляция между значениями IL-1 α IL-1 β , показателями функции левого желудочка и степенью ремоделирования миокарда?
3. На какой компонент/каскад с Вашей точки зрения должна быть направлена потенциальная противовоспалительная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда?

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-квалифицированной работой, в которой решена важная научно-практическая задача кардиологии, а именно: определена роль генов TNF, SELE и VEGFD в процессах постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов с ИМпST. Полученные результаты отражают современную специфику течения заболевания и вносят существенный вклад в понимание молекулярно-генетических основ воспалительно-репаративных процессов в миокарде.

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 24.09.2013 г. (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, а ее автор, Николаева Антонина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Ведущий научный сотрудник отдела
заболеваний миокарда и сердечной
недостаточности НИИ клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения,
доктор медицинских наук, профессор

Жиров Игорь Витальевич



Подпись д.м.н. Жирова Игоря Витальевича
заверяю

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России



д.м.н. Скворцов Андрей
Александрович

« 02 » марта 2026 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения
121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а,
тел./ факс +7 (495) 150-44-19
<https://cardio.ru/>, e-mail: info@cardio.ru