

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Ивановой Светлана Владимировны на диссертацию Коробковой Екатерины Олеговны «Метаболомное профилирование у больных артериальной гипертонией с дисфункцией эндотелия и метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология

Актуальность темы

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 39% взрослого населения планеты имеет избыточный вес, то есть около 1,9 млрд человек, из них свыше 650 млн страдают ожирением, которое наряду с артериальной гипертонией входит в состав метаболического синдрома, включающего в себя и другие потенциально-модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов. Эти факторы являются одними из пусковых механизмов развития дисфункции эндотелия, лежащего в основе большинства кардиальных патологий.

В связи с тенденцией к переходу на превентивную медицину и персонализированный подход все более актуальным становится исследование в области транскриптомики, геномики и метаболомики. Метаболомика – относительно молодая технология количественного определения ответа живых систем на патофизиологические и генетические изменения. Одна из задач этого нового направления – поиск специфических признаков болезней (биомаркеров), которые могут быть использованы для ранней диагностики заболеваний, стратификации пациентов в зависимости от риска развития осложнений или ожидаемого терапевтического ответа. Основное количество исследований по метаболомному профилированию в медицине посвящено изучению таких

тяжелых состояний как рак, сахарный диабет, сердечная недостаточность скрининг патологии новорожденных. Работ по выявлению изменений в метаболомном профиле пациентов с артериальной гипертонией и ожирением немного.

Учитывая широкую распространенность артериальной гипертонии – основного фактора риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, а подчас и таких фатальных, состояний как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность, а также ассоциированную с артериальной гипертонией проблему лишнего веса изучение основных метаболических путей развития и прогрессирования заболевания позволит расширить границы нашего представления о механизмах ответственных за их развитие на самых ранних этапах, что может сыграть большую роль в повышении эффективности диагностики, персонализированном подходе к терапии и улучшении прогноза больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. В связи с этим работа, выполненная Коробковой Е.О., по изучению метаболомного профиля больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и дисфункцией эндотелия является своевременной и актуальной.

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

Научные положения, изложенные автором в диссертационной работе, результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации.

Достоверность определяется достаточным количеством клинического материала, продуманным и хорошо спланированным дизайном исследования с соблюдением принятых этических принципов. В работу были включены 60 участников, которым было проведено комплексное клиническое обследование, выполнена стандартная электрокардиография, суточное мониторирование АД, трансторакальная эхокардиография, оценка функции эндотелия методом фотоплетизмографии, проведено метаболомное профилирование.

Основную группу составили 30 пациентов артериальной гипертензией и диагностированным метаболическим синдромом согласно российским клиническим рекомендациям, контрольную группу – 30 сопоставимых по полу субъектов без сердечно-сосудистой патологии. Участникам исследования был проведен анализ 1356 метаболитов. Использованы информативные на сегодняшний день технологии оценки метаболического профиля: жидкостная хроматография высокого разрешения и газовая масс-спектрометрия в сочетании с масс-спектрометрией.

Важным как с точки зрения изучения молекулярных путей развития и прогрессирования заболевания, и перспективным с точки зрения ранней диагностики патологических состояний, оценки сердечно-сосудистого риска, клинического ведения пациента является проведенный анализ взаимосвязи выявленных циркулирующих в кровотоке метаболитов и функциональным состоянием эндотелия.

Полученный материал обработан с применением современных биостатистических программ, что позволило сформулировать выводы и практические рекомендации.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в российских и зарубежных изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК и Scopus, представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые в России был получен метаболомный профиль пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Впервые в одном исследовании проведен анализ полученного метаболомного профиля больных артериальной гипертензией с показателями функции эндотелия, компонентами метаболического синдрома и структурно-функциональными параметрами левых отделов сердца.

Научная и практическая значимость проведенного исследования

Научная значимость диссертационной работы состоит в расширении представлений о метаболических путях и молекулярных механизмах развития и прогрессирования артериальной гипертензии у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома. Продемонстрировано, что метаболомное профилирование в совокупности с иными клиническими данными позволит своевременно выявлять группы повышенного сердечно-сосудистого риска. Практическое значение диссертационной работы заключается в том, что автором установлена взаимосвязь нарушения метаболомного профиля пациентов с артериальной гипертензией с отдельными компонентами метаболического синдрома. Продемонстрирована ассоциативная взаимосвязь показателей ремоделирования левых отделов сердца с уровнем аминокислот с разветвленными боковыми цепями и рядом ацилкарнитинов, что позволит в дальнейшем рассматривать данные метаболомы как возможные дополнительные биомаркеры индивидуального сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Данный подход обеспечивает фундаментальность при решении проблем профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, способствует пониманию основных механизмов и путей прогрессирования заболевания на уровне метаболических процессов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Коробковой Екатерины Олеговны построена в традиционном стиле, изложена на 101 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, который включает 97 источников, из них 20 - отечественных и 77 - зарубежных. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 26 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» проведен анализ последних литературных данных об артериальной гипертонии, метаболическом синдроме и дисфункции эндотелия. Подробно обсуждены основы метаболизма и метаболомного профилирования, методов и подходов изучения метаболомного профиля и результаты исследований в этой области за последние десятилетия.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена дизайну исследования, подробному описанию критериев включения/невключения, методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных. В работе использованы все необходимые методы исследования по оценке поражения органов-мишеней, рекомендованные европейскими и национальными руководствами по ведению больных артериальной гипертонией. В качестве дополнительного неинвазивного метода исследования, позволяющего выявлять ранние доклинические изменения функционального состояния эндотелия и сосудистой стенки в целом проводилась фотоплетизмография с использованием окклюзионных манжеточных проб. Автором подробно описаны методы проведения нецелевого и целевого метаболомного профилирования и методы статистической обработки, что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности представленных результатов.

В третьей главе «Результаты собственного исследования» представлен сравнительный анализ показателей функции эндотелия у основной и контрольных групп. Отдельный раздел посвящен оценке нецелевого и целевого метаболомного профилирования исследуемых групп. Проведен анализ взаимосвязи выявленного метаболомного профиля пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом с показателями функции эндотелия, артериальной жесткости, показателями диастолической функции и параметрами ремоделирования левого желудочка. Раздел дополнен

заключительной итоговой схемой значимых взаимосвязей выявленных метаболитов с функциональными изменениями сосудистой стенки, компонентами метаболического синдрома и параметрами поражения сердца при артериальной гипертонии.

Приведенный клинический пример показывает умение автора комплексно анализировать проблему и демонстрирует перспективы применения метаболомного профилирования на практике.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Проводится сопоставление и сравнительный анализ полученных автором результатов с данными, представленными в современной мировой литературе по данной тематике, обсуждаются возможные причины их сходства и различия. В разделе **заключение** подводятся итоги проведенной работы, схематически отображены изменения в путях обмена, характерные метаболические нарушения, приводится теоретическое обоснование, объясняющее полученные результаты, отражены перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из основных результатов исследования и согласуются с поставленными целями и задачами.

Таким образом, необходимо отметить высокий методический уровень работы, ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и ценность.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Имеются единичные стилистические ошибки, которые не влияют на положительную оценку представленной работы, ее научную и практическую значимость.

В качестве дискуссии целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. В проведенном Вами исследовании основная группа (больные артериальной гипертонией и метаболическим синдромом) была достоверно старше контрольной группы. В связи с этим хотелось бы уточнить: имеются ли данные о возрастных различиях количественного или качественного состава метаболомов, присутствующих в биологических жидкостях.
2. На основании полученных результатов каким автору видится клиническая перспектива метаболомного профилирования больных с уже диагностированной артериальной гипертонией и наличием критериев метаболического синдрома.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коробковой Екатерины Олеговны на тему «Метаболомное профилирование у больных артериальной гипертонией с дисфункцией эндотелия и метаболическим синдромом» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Беленкова Юрия Никитича и представленная на соискании научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология» является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научно-практической задачи поиска биомаркеров сердечно-сосудистого риска и улучшение понимания основных метаболических путей их трансляции в функциональный ответ у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, что имеет важное значение для кардиологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №009/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает

