

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии №1 Лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Васюка Юрия Александровича на диссертацию Кожевниковой Марии Владимировны на тему «Метаболическое профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых значимых проблем глобального здравоохранения. Ее распространенность продолжает расти, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к современным методам диагностики и лечения ограничен. ХСН несет огромное бремя для систем здравоохранения и общества, включая высокие затраты на лечение, частые госпитализации, инвалидизацию и смертность. Для снижения этого бремени необходимы усилия, направленные на улучшение ранней диагностики, стратификации и лечения ХСН. В настоящее время ХСН классифицируется, в том числе, в соответствии с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Симптомы ХСН, такие как одышка, усталость и отеки, являются неспецифичными и могут быть проявлениями заболеваний, ассоциированных с ее развитием: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), анемией и другими. Так как сердечно-сосудистый континуум предполагает развитие ХСН, как финальный этап всех вышеописанных заболеваний, то в ряде случаев дифференциальная диагностика отдельных симптомов не имеет клинического смысла, поскольку тактика лечения во многом будет определяться этиологическими факторами или их комбинацией. В этой

связи в последнее время все большее значение приобретает фенотипирование ХСН. Фенотипирование позволяет выделить подгруппы пациентов с определенными клиническими и другими характеристиками, включая результаты визуализирующих методик, генетические тесты, биомаркеры и данные носимых устройств. Традиционные методы анализа не справляются с таким объемом данных, тогда как искусственный интеллект (ИИ) может эффективно обрабатывать и интерпретировать эти данные, выявляя скрытые закономерности. Благодаря огромным достижениям в области информационных и коммуникационных технологий, таким как простое хранение, сбор и восстановление больших объёмов ИИ все чаще используется для решения нерешённых задач в кардиологии. ИИ может анализировать сложные данные, в частности, такие как метаболомные профили, чтобы выявить новые биомаркеры и паттерны, связанные с различными фенотипами ХСН. Это открывает возможности для понимания патогенеза заболевания и разработки новых методов лечения. Наконец, фенотипирование с использованием ИИ позволяет выявить группы риска, для своевременного пересмотра стратегии ведения этих пациентов.

Таким образом, применение ИИ на основе метаболомных данных, для фенотипирования ХСН и поиска диагностических маркеров является крайне актуальным направлением, которое может существенно улучшить диагностику и лечение пациентов с ХСН.

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

Научные положения, выводы и рекомендации в диссертационном исследовании Кожевниковой М.В. имеют высокую степень обоснованности, которая определяется в первую очередь тщательностью методологического подхода. В работе большое внимание уделено методам предварительной обработки и нормализации данных, что снижает возможность искажения результатов. Выбор алгоритмов машинного обучения (МО) обоснован и оправдан задачами

исследования. Все полученные данные представлены с указанием метрик (точности, чувствительности и др.). Высокие значения площади под кривой ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) - 0,92-0,96 свидетельствуют о том, что алгоритмы МО способны надежно различать стадии ХСН, фенотипы по ФВЛЖ и метаболомные фенотипы, что свидетельствует о надежности предложенного алгоритма в рамках поставленных задач. В главе «Обсуждение» автор представляет подробную интерпретацию, полученных результатов, с учетом существующих на сегодняшний день представлений о патогенезе развития ССЗ. Все научные положения логично вытекают из анализа литературных источников и результатов собственных исследований, что подтверждает их достоверность и актуальность.

Рекомендации, сформулированные Кожевниковой М.В. являются практико-ориентированными и могут быть использованы для совершенствования существующих диагностических подходов и методик в кардиологии.

Таким образом, диссертация характеризуется высоким уровнем научной обоснованности, что служит подтверждением теоретического и практического значения полученных результатов и выводов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Исследование, посвященное использованию искусственного интеллекта для поиска диагностических метаболомных маркеров и способов фенотипирования ХСН, отличается высокой научной новизной и достоверностью, что обеспечивается качественным методическим подходом и применением новейших технологических решений. Автору удалось успешно применить современные методы метаболомного анализа для решения актуальных задач современной кардиологии, что позволило получить значимые и воспроизводимые результаты. Основу работы составляет проспективное исследование, охватившее 498 участников, что гарантирует необходимую статистику для надёжного анализа данных. Достоверность исследования подтверждается использованием современных аналитических методов, таких

как масс-спектрометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография, которые обеспечивают высокую точность и чувствительность при идентификации и количественном определении метаболитов. Автором проведена тщательная валидация методик, статистическая обработка данных и корректное применение методов МО для анализа больших массивов данных. Это позволяет считать полученные результаты достоверными и воспроизводимыми. Диссертационная работа демонстрирует глубокое понимание автором метаболических нарушений, лежащих в основе развития и прогрессирования ХСН. Новизна исследования заключается в выбранном автором подходе к анализу метаболомных профилей пациентов с ХСН. В рамках исследования, для определения маркеров ХСН, автором предприняты значительные усилия для объективизации полученных данных. Одним из ключевых подходов к достижению этой цели стала перегруппировка пациентов в соответствии с различными рекомендованными классификациями, что позволило минимизировать субъективность и повысить надежность интерпретации результатов. В частности, пациенты были перегруппированы по нескольким принципам: по заболеванию (АГ, ИБС, ХСН), по стадии ХСН, соответствующей сердечно-сосудистому континууму, по фенотипу ХСН по ФВЛЖ и по характерному метаболомному профилю. Такой подход позволил не только уточнить взаимосвязь между метаболическими изменениями и клиническими проявлениями заболеваний, но и выявить потенциальные маркеры, которые могут быть специфичными для определенных подгрупп пациентов. Например, автор обнаружил, что некоторые метаболиты имеют различную диагностическую ценность в зависимости от стадии заболевания или фенотипа по ФВЛЖ. Таким образом, удалось не только подтвердить известные в научной литературе данные, но и предложить новые биомаркеры, которые могут быть использованы для ранней диагностики и прогнозирования ХСН.

Кроме того, для повышения объективности исследования автор использовал современные методы статистического анализа, включая кластерный анализ, метод главных компонент и МО. Эти методы позволили выявить скрытые

закономерности в данных и минимизировать влияние случайных факторов. Перегруппировка пациентов на основе кластеров, полученных в результате анализа, обеспечила более точную классификацию и интерпретацию метаболических профилей. Особого внимания заслуживает разработка комплексного подхода, который объединяет данные метаболомного профилирования с клиническими параметрами, что открывает новые перспективы для персонализированной терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научное значение диссертационной работы Кожевниковой М.В. заключается в раскрытии и расширении знаний о метаболических изменениях, характерных для различных фенотипов ХСН. Автор предлагает новый вариант фенотипирования – метаболомное фенотипирование, которое представляет несомненный научный интерес, так как открывает путь к альтернативному видению проблемы разнородности пациентов с ХСН. Важным аспектом является также уточнение патогенетических механизмов различных стадий сердечно-сосудистого континуума, через выявленные метаболические изменения, что открывает новые направления для фундаментальных исследований в области биохимии и молекулярной биологии. Идентификация метаболомных маркеров, специфичных для определенных подгрупп ХСН, значима для области фармации, так как может использоваться для разработки новых лекарственных средств, с целью повышения эффективности терапии и снижения риска побочных эффектов.

Необходимо также отметить, что настоящее исследование, являющееся одним из первых, показавшим возможности ИИ для анализа метаболомных данных в кардиологии, служит важным шагом вперед в области применения ИИ в медицине и заслуживает внимания научного сообщества.

С практической точки зрения результаты исследования имеют большое значение для развития диагностических методов. Проведенное исследование имеет особую значимость в контексте выявления маркеров предстадии ХСН. Это

направление является крайне важным для кардиологии, так как своевременное выявление ранних метаболических изменений, ассоциированных с предстадией ХСН, позволяет начать профилактические мероприятия на этапе, когда заболевание еще не перешло в клинически выраженную форму. Ранняя диагностика и профилактика ХСН имеют огромное значение для отрасли здравоохранения, поскольку это заболевание является одной из ведущих причин госпитализаций, инвалидизации и преждевременной смертности во всем мире. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых неинвазивных диагностических тестов, основанных на определении специфических метаболитов, что особенно важно на этапах риска развития ХСН и предстадии ХСН, когда традиционные методы могут быть недостаточно чувствительными.

Научные результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе ординаторов и аспирантов кардиологического и терапевтического профиля в учебном процессе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Практические рекомендации внедрены в лечебный процесс в Клинике госпитальной терапии №1 им. А.А. Остроумова Университетской клинической больницы №1.

Таким образом, полученные автором результаты имеют высокую значимость как для развития научных знаний в области метаболизма и медицинской диагностики, так и для практического здравоохранения. Они открывают новые возможности для улучшения качества диагностики, лечения и профилактики заболеваний, что определяет вклад исследования в современную медицину.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема и содержание диссертационной работы полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. В частности, результаты работы соответствуют пункту 3, посвященному заболеваниям коронарных артерий

сердца, что подтверждается изучением метаболомного профиля пациентов с ИБС. Работа затрагивает пункт 5, касающийся патологии артериального и венозного русла, а также артериальной гипертонии, что отражено в анализе метаболомного профиля пациентов с АГ.

Важное место в исследовании занимает изучение фундаментальных аспектов, соответствующих пункту 10, который включает вопросы развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки. Автор уделяет внимание метаболическим процессам, лежащим в основе функционирования сердечно-сосудистой системы, что позволяет глубже понять механизмы развития патологий. Наконец, работа соответствует пункту 13, посвященному современным диагностическим технологиям, как инвазивным, так и неинвазивным. Исследование направлено на разработку методов диагностики ХСН, основанных на метаболомном профилировании.

Полнота освещения результатов в печати

Автор имеет 39 публикаций, среди которых 13 статей по результатам исследования. Из них 3 статьи опубликованы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, а 10 статей размещены в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus и PubMed, что подчеркивает высокий уровень научной значимости и востребованности проведенного исследования на международной арене. Помимо статей, автором опубликованы 6 иных научных работ, монография, 1 патент и 18 материалов в сборниках конференций, что свидетельствует о широком освещении результатов исследования в научном сообществе.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа объемом 234 страницы отличается структурной завершенностью и включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также обширный библиографический список из 238 источников, среди которых 53 отечественных

и 185 зарубежных работ. Это демонстрирует глубокую проработку темы и учет современных достижений мировой науки. Работа сопровождается 47 рисунками и 47 таблицами, которые обеспечивают наглядность и систематизированное представление данных, что значительно облегчает восприятие и анализ результатов исследования.

Во введении сформулированы цели, задачи, описана научная новизна и практическая значимость исследования. Литературный обзор представлен детально. Обсуждая проблемы связанные с классифицированием ХСН, автор аргументировано подводит читателя к целесообразности фенотипического подхода. Представлены существующие разновидности фенотипирования и возможности ИИ для совершенствования этого подхода. Большое внимание автор уделяет метаболомному профилированию и его применению в кардиологии. Таким образом, литературный обзор полностью объясняет новизну и цель исследования, и выбранные автором методы исследования.

Глава материалы и методы корректно описаны критерии включения и невключения участников исследования в каждую группу. Подробно описаны методы клинической и лабораторной диагностики, в частности методика метаболомного профилирования. Заслуживает внимание раздел, посвященный описанию технологий ИИ - машинному обучению. Автор дает характеристику алгоритмам, которые в дальнейшем используются для анализа и поясняет этапы статистической обработки, что подчеркивает современный подход к анализу данных и повышает достоверность полученных результатов.

Результаты исследования полностью соответствуют поставленным задачам. Подробно охарактеризованы изучаемые группы, что дает представление о репрезентативности выборки. Автор последовательно сравнивает метаболомные профили пациентов, применяя различные классификационные критерии. Раздел, посвященный оценке выживаемости пациентов, отражает существующую высокую смертность пациентов с ХСН, наглядно демонстрирует значимость проблемы для системы здравоохранения. Автор описывает новые независимые факторы, ассоциированные с высокой смертностью, что, несомненно, важно для

практической медицины. Завершением раздела служат клинические примеры, которые наглядно демонстрируют возможности метаболомного профилирования для фенотипирования ХСН.

В обсуждении автор сравнивает полученные результаты с данными других исследований. Опираясь на ранее проведенные клинические и экспериментальные работы, объясняет полученные результаты и делает выводы. Глава содержит рисунки, в которых автор интегрирует полученные результаты, представляя графический абстракт.

В заключительной части работы автор подводит итоги проведенного исследования, кратко резюмируя основные результаты и выводы. В этом разделе сформулированы ценные идеи, которые могут стать основой для дальнейших научных изысканий, а также предложены решения, имеющие важное значение для практической кардиологии. Выводы работы выстроены логично, хорошо обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, отвечают современным запросам клинической медицины и основаны на данных, полученных в ходе исследования, что подчеркивает их актуальность и применимость в реальной клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям, результатам и выводам, представленным в диссертационной работе. В автореферате последовательно и структурированно изложены ключевые аспекты исследования, включая актуальность темы, цель и задачи работы, объект и предмет исследования, методологическую основу, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

Все выводы и результаты, представленные в автореферате, соответствуют материалам диссертации, включая описание проведенных экспериментов,

анализ полученных данных и обоснование научных положений. Основные научные результаты, опубликованные в статьях и докладах, также нашли отражение в автореферате, что подтверждает их достоверность и значимость.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

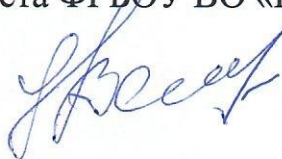
Диссертация посвящена актуальной научной проблеме, имеющей теоретическое и практическое значение. Работа содержит оригинальные результаты, которые вносят вклад в развитие фундаментальной медицины и имеют прикладное значения в кардиологии. Автор предложил новые подходы, методы или интерпретации, что подтверждается выводами и положениями, выносимыми на защиту. Диссертация отличается четкой структурой, последовательностью изложения материала и логической связью между разделами. Диссертация соответствует требованиям ГОСТ и нормативным документам ВАК. Текст работы оформлен грамотно, с соблюдением правил цитирования и библиографического описания.

Заключение

Диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе проведенных исследований предлагается решение актуальной научной проблемы современной кардиологии – поиску способов фенотипирования хронической сердечной недостаточности, а именно разработке нового метода фенотипирования хронической сердечной недостаточности, основанного на метаболомном профилировании с использованием технологий искусственного интеллекта. Это научное достижение имеет высокую значимость для нового направления в кардиологии, так как метаболомное профилирование представляет собой передовую технологию для персонализированной медицины.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «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 от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1
Лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
Васюк Ю.А.



Подпись доктора медицинских наук, профессора Васюка Ю.А. заверяю

Проректор ФГБОУ ВО
«Российский
университет медицины»
Минздрава России,
д.м.н., профессор
Крихели Н.И.



«17» марта 2025 г.