

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ВО Казанский
государственный медицинский
университет Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Созинов Алексей Станиславович



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кожевниковой Марии Владимировны на тему: «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология.

Актуальность темы выполненной диссертации

Несмотря на многолетнее изучение и большие успехи в области диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), проблема её классификации продолжает быть одной из наиболее актуальных тем в области кардиологии, что связано с несколькими ключевыми аспектами. Одним из них является сохраняющаяся высокая заболеваемость и смертность пациентов с ХСН, представляющие серьезную медицинскую проблему, что

обуславливает необходимость строгих классификационных систем, которые позволят более точно идентифицировать и разделить группы пациентов для оптимизации их лечения и улучшения клинических исходов. Помимо этого, классификация играет важную роль в создании основы для научных исследований, направленных на изучение различных аспектов заболевания. Корректно подобранные классификационные признаки могут существенно изменить подход к диагностике и лечению ХСН, а также сделать акцент на персонализированное лечение, что особенно важно, учитывая высокую долю коморбидности у этих пациентов. Актуальность данной проблемы также заключается в необходимости адаптации классификаций и диагностических подходов к современным реалиям, учитывая новые данные о патофизиологии, генетических и эпигенетических факторах, ставших доступными с появлением омиксных наук. Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что классификация ХСН не только актуальна, но и необходима для дальнейшего развития кардиологии как науки и практики, и её усовершенствование является важным шагом к достижению более высоких стандартов в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В диссертационной работе Кожевниковой Марии Владимировны, посвященной изучению метаболомного профиля у пациентов с ХСН, проведен тщательный сравнительный анализ метаболических изменений в контексте различных классификаций хронической сердечной недостаточности, что дает не только возможность выявить специфические метаболические маркеры, которые могут служить как диагностическими, так и прогностическими инструментами. В связи с вышеизложенным актуальность представленной диссертационной работы не вызывает сомнения.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Мероприятия по внедрению инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики, являются одной из задач федерального

проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» национального проекта «Здравоохранение». В диссертационной работе Кожевниковой М.В. подробно изучены диагностические возможности метаболомного профилирования и разработаны алгоритмы машинного обучения на основе метаболомного профилирования для диагностики хронической сердечной недостаточности. Для создания новых методов диагностики с использованием инновационной технологии – метаболомного анализа – необходимы достоверные и точные сведения об особенностях метаболомного профиля при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и ХСН, в частности. Это свидетельствует о том, что диссертационная работа Кожевниковой М.В. связана с развитием отрасли здравоохранения и направлена на решение производственной задачи, востребованной народным хозяйством.

Новизна исследования и полученных результатов

Проведено проспективное исследование, включившее 498 человек из которых 415 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и 83 здоровых добровольца. Впервые проведен сравнительный анализ метаболомных профилей пациентов с ХСН ишемической и гипертонической этиологии, пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков ХСН и здоровых добровольцев. Различие профилей позволяет дифференцировать пациентов с ИБС и пациентов с АГ и идентифицировать пациентов с ХСН, что дает основание предложить метаболомное профилирование в качестве метода диагностики ХСН. В настоящем исследовании впервые применен искусственный интеллект, а именно машинное обучение, для анализа метаболомных данных. Это представляет собой передовое направление в медицине, где данные не просто описываются, но и активно используются для обучения моделей, что значительно повышает точность диагностики ХСН вне

зависимости от выбранной классификации. Автором впервые была применена иерархическая кластеризация на основе метаболомных данных для стратификации пациентов с ХСН с последующей клинической интерпретацией полученных кластеров, что позволило предложить новый подход к фенотипированию ХСН. Наблюдение пациентов в группе ХСН в течение 3 лет и использование анализа выживаемости для выявления новых предикторов неблагоприятного прогноза позволило определить метаболомный кластер, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом. В качестве факторов, которые использовались для сравнения прогностической значимости было применено изменение траектории фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), а не исходные уровень ФВЛЖ, что особенно актуально, принимая во внимание динамичность этого показателя.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Классификации ХСН, используемые в настоящее время, основаны на различных признаках, таких как клинические симптомы, ФВЛЖ и другие эхокардиографические параметры. Однако традиционные методы классификации иногда оказываются недостаточными для полного понимания заболевания. Это приводит к необходимости поиска дополнительных инструментов для расширения представлений о патофизиологии ХСН. В отличие от клинических фенотипов метаболомный анализ позволяет охарактеризовать патогенетические изменения. В результате нарушения функции белков, имеющих ферментативные, транспортные, рецепторные или структурные роли в клеточном метаболизме, происходит аномальное накопление или истощение отдельных метаболитов в плазме, что формирует характерные для определенного состояния паттерны плазменных концентраций метаболитов. В диссертационной работе Кожевниковой М.В. представлена сравнительная характеристика метаболомного профиля на разных стадиях ХСН, что может помочь устранить существующие пробелы в знаниях между причиной развития и факторами прогрессирования ХСН.

Важным с теоретической точки зрения результатом работы является обнаружение сходства метаболомных профилей пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и их значимое отличие от профиля пациентов с сохраненной ФВЛЖ. Это служит еще одним доказательством принципиального различия не только характера ремоделирования миокарда и особенностей течения ХСН у пациентов с ФВЛЖ < 50% и пациентов с ФВЛЖ > 50%, но и принципиальных различий, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях. Понимание этих механизмов открывает новые горизонты для разработки таргетной терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений, что в свою очередь может улучшить качество жизни и прогноз пациентов с ХСН.

Результаты, полученные в диссертационной работе Кожевниковой М.В. не только расширяют представления об изменениях в метаболических путях при различных ССЗ и ХСН, но и открывают новые диагностические возможности метаболомного профилирования для клинической практики, что подчеркивает научно-практическую значимость проведенного исследования. Полученные данные являются еще одним аргументом в пользу пересмотра классификации по ФВЛЖ с выделением двух фенотипов. Стоит отметить, что четкая и доступная классификация может помочь облегчить взаимодействие между специалистами и создать универсальные медицинские протоколы и клинические рекомендации.

Применение искусственного интеллекта для интерпретации метаболомных данных позволило разработать новые алгоритмы диагностики ХСН, в частности диагностики ХСН с сохраненной ФВЛЖ, которые могут стать альтернативой используемым в настоящее время методам.

Разработанный новый алгоритм ведения пациентов с ХСН, основанный на метаболомном фенотипе, представляет собой целостный подход, который может значительно улучшить качество и результативность лечения.

Следует отметить, что исследование, проведённое Кожевниковой М.В., является важным шагом к пониманию биологических основ ХСН, что, в свою очередь, способствует разработке новых диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Личное участие автора

Личный вклад автора заключался в разработке собственной концепции исследования и формулировании его идеи. Автор самостоятельно определил цель и задачи проекта, разработал методологию и дизайн исследования, спланировал и организовал все этапы его реализации, а также обеспечил координацию работы. За время работы врачом-кардиологом в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета, диссертант самостоятельно осуществлял набор пациентов, включенных в исследование, проводил комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное исследования, назначал лечение и проводил динамическое наблюдение пациентов. Автор осуществлял последующий анализ и интерпретацию полученных данных, что послужило основой для формулирования выводов и практических рекомендаций. Диссертантом проанализированы и систематизированы публикации по изучаемой теме, хранящиеся в базах данных: eLibrary, PubMed, «КиберЛенинка», Академия Google и Human Metabolome Database, что позволило сформировать обширный обзор современной научной литературы. Таким образом, выполненная работа отражает высокий уровень самостоятельности и научной ответственности автора.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации.

Основные положения диссертации Кожевниковой М.В. могут быть использованы в работе лабораторий для разработки стандартизированных протоколов для измерения и интерпретации метаболических маркеров и создания диагностических панелей. На основе выявленных метаболических

маркеров (например, ацилкарнитинов, метаболитов триптофана, аминокислот) можно создать специализированные диагностические панели для стратификации риска развития и прогрессирования ХСН. Полученный метаболомный профиль пациентов с ХСН с сохраненной ФВЛЖ в сочетании с оценкой NT-proBNP может быть использован для создания комбинированной панели. Высокая точность разработанных моделей машинного обучения для диагностики ХСН на основе метаболомных данных позволяет рекомендовать внедрить подобные алгоритмы в клиническую практику для автоматизации анализа данных и повышения эффективности диагностики. Определение метаболомного кластера может быть использовано для стратификации пациентов с ХСН и выявления пациентов с высоким риском прогрессирования ХСН, что позволит более точно определять прогноз и выбирать персонализированные подходы к лечению. Например, пациенты с кластерами, характеризующимися выраженным окислительным стрессом или воспалением, могут получить пользу от терапии, направленной на коррекцию этих нарушений. Выявленные метаболические нарушения, такие как дисбаланс ацилкарнитинов и метаболитов триптофана, могут быть использованы для разработки таргетной терапии ХСН.

Печатные работы автора

По теме диссертации опубликовано 39 работ, в том числе 13 научных статей, отражающих основные результаты диссертации, в журналах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; из них 10 научных статей в журналах, включенных в международные базы Web of Science, Scopus, PubMed (из них 4 Q1), 6 иных публикаций, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Опубликовано 1 монография. Получен 1 патент.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Кожевниковой М.В. является законченным научно-практическим трудом. Полученные данные систематизированы и оформлены в классическом стиле и представлены на 234 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов исследования, главы результаты, включая клинические примеры, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы содержит 238 источников, из которых 185 зарубежных и 53 отечественных. В библиографическом списке содержится достаточное количество источников последних 5 лет. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками и 47 таблицами.

В главе 1 представлен обзор имеющихся на сегодняшний день данных литературы о метаболомном профилировании у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с ХСН. Представлены описания патогенеза развития ХСН при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца на молекулярном, тканевом и органном уровнях с акцентом на нарушения энергетического метаболизма.

В главе 2 представлены дизайн исследования, описание методики метаболомного профилирования и алгоритмы искусственного интеллекта, использованные для анализа метаболомных данных.

В главе 3 представлены результаты исследования. Подробно охарактеризованы исследуемые группы. В сравнительном анализе сопоставлены метаболомные профили исследуемых групп. Поэтапно проанализирован метаболомный профиль в зависимости от перегруппировки пациентов в соответствии с принятыми классификациями ХСН. Проведена кластеризация на основе метаболомного профиля и детально изучена с позиции клинического подхода.

В главе 4 всесторонне обсуждены полученные результаты в сопоставлении с данными ранее проведенных исследований.

В заключении обобщены полученные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации логично и закономерно следуют из результатов и полностью отражают суть выполненной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к написанию диссертаций ГОСТ Р 7.0.11-2011. Возникшие при анализе диссертации замечания носят технический характер, не уменьшают научно-практической ценности проведенного исследования и не влияют на положительную оценку. Принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 основании выполненных автором исследований, разработан инновационный диагностический метод, основанный на метаболомном профилировании, для верификации хронической сердечной недостаточности, что имеет несомненное значение для развития кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости для кардиологии, достоверности полученных результатов, а также объему и научно-техническому уровню используемых методов, 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.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры кардиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 27 февраля 2025 года.

Заведующий кафедрой кардиологии
ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор, д.м.н.
(3.1.20.)



А.С. Галявич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Галявича А.С. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
профессор, д.м.н.



И.Г. Мустафин

«03» 03 2025г.