

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20 Кардиология), профессора, члена-корреспондента Российской академии наук, директора Института клинической медицины, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Министерства Здравоохранения Российской Федерации Арутюнова Григория Павловича 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) рассматривается, как глобальная проблема здравоохранения, что определяется ее высокой распространенностью и влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов. Более 60 миллионов человек во всем мире страдают ХСН. При этом, пятилетняя выживаемость пациентов с ХСН остается крайне низкой и не превышает 50%. Такой неутешительный прогноз во много определяется многофакторностью заболевания, связанного с нарушением работы всех органов и систем. В патогенезе развития и прогрессирования ХСН большое внимание уделяется оксидативному стрессу и активации иммунного воспаления, запускающим процессы апоптоза и фиброза. Нарушение клеточного метаболизма, перераспределение субстратов энергообмена в условиях ишемии миокарда, а также сопутствующие заболевания, способствующие системному воспалению, такие как

диабет или ожирение, приводят к нарушению функции митохондрий и усилению производства свободных радикалов (ROS). ROS активирует различные гипертрофические сигнальные киназы и факторы транскрипции, приводя к гипертрофии и ремоделированию сердца, что в конечном итоге обуславливает функциональные нарушения. В условиях ХСН, при наличии отеочного синдрома, наблюдаются выраженные изменения проницаемости кишечной стенки, моторики желудочно-кишечного тракта и процессов всасывания. Это приводит к изменению микробиома кишечника, проникновению толстокишечной микрофлоры в тонкий кишечник, активации антигенпрезентирующих клеток и развитию иммунного воспаления. Дисбиотический кишечник характеризуется снижением микробного разнообразия и увеличением провоспалительных видов бактерий. Одновременно, повышение проницаемости кишечной стенки, ведет к увеличению бактериальной транслокации и присутствию бактериальных продуктов в системном кровообращении. Более того, метаболиты, вырабатываемые кишечными микроорганизмами, могут прямо или косвенно влиять на прогрессирование ХСН. В частности, при ХСН наблюдается увеличение производства N-оксида триметиламина (ТМАО), изменение концентрации короткоцепочечных ацилкарнитинов и повышение эндотоксинов, которые способствуют фиброзу и гипертрофии миокарда. Связь микробиоты и изменения циркулирующих в плазме крови метаболитов доказана. Метаболомный профиль плазмы является отражением системных изменений, что приобретает особое значение в аспекте изучения ХСН. В последние годы появляется все больше работ, посвященных изучению метаболических нарушений при помощи масс-спектрометрии. Однако большинство работ посвящены ретроспективному изучению метаболомного профиля больших регистровых когорт, в которых сложно анализировать причины изменения метаболома из-за возможного влияния разнообразных факторов. Более того, отсутствуют сведения об особенностях метаболомного профиля на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Таким образом, диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны, посвященная изучению анализу метаболомного профиля у пациентов с ХСН представляется высоко актуальной.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Кожевниковой М.В. определяются четко спланированным дизайном исследования, что способствует ясности и логичности представленных материалов. Объем клинического материала достаточен для обнаружения закономерностей. Всего в исследование включено 498 человек. Основная группа представлена 218 пациентами с ХСН, группы сравнения: 108 пациентами с АГ и 89 пациентами с ИБС, и 83 здоровыми добровольцами. Всем участникам исследования проведено целевое метаболомное профилирование с оценкой 93 метаболитов. При выполнении метаболомного анализа соблюдены стандарты методологии, что свидетельствует о воспроизводимости и надежности полученных результатов и выводов. Анализ собранных данных осуществлен с применением современных аналитических инструментов - искусственным интеллектом, что значительно повышает научную ценность результатов. Следует отметить высокую степень обоснованности выводов и рекомендаций, которые представлены в диссертации. Практические рекомендации, предложенные автором, основаны на глубоком понимании проблематики и практических задач, которые стоят перед кардиологическим сообществом. Таким образом, представленная диссертация отличается высоким уровнем обоснованности результатов, выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность исследования опирается на достаточно большой и репрезентативной выборке, что позволяет обеспечить статистическую значимость, полученных результатов, а это критически важно для подлинности выводов. В

данной работе были учтены факторы, которые могли привести к потенциальному искажению данных и проведена поправка на возраст, оказывающий значимое влияние на метаболомный профиль. Это позволило сделать более точные выводы о взаимосвязях метаболомного профиля и клинических характеристик участников исследования. Исследование проведено с применением передовых омиксных технологии, а именно количественного анализа целевых метаболитов при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии на оборудовании с масс-спектрометрией высокого разрешения. Необходимо отметить, методы обработки метаболомных данных, которые проводилась с применением современного программного обеспечения Target Lynx и использования сервисов библиотеки масс-спектральной информации Golm Metabolome Database. Кроме того, применение машинного обучения позволяет более эффективно и точно обрабатывать большие объемы метаболомных данных и выявлять скрытые закономерности, что значительно увеличивает достоверность результатов и выводов.

В диссертационной работе Кожевниковой М.В. проведен глубокий анализ существующей литературы, что позволило выявить пробелы в уже известных подходах и сформулировать новые исследовательские гипотезы. В настоящем исследовании впервые применена иерархическая кластеризация пациентов с ХСН на основе метаболомного профилирования и дана клиническая характеристика, описанных кластеров. Эти результаты предлагают новый подход к стратификации пациентов, выявляя группы пациентов, с различными биохимическими характеристиками, что особенно важно для разработки новых лекарственных средств и способов персонализированного лечения. Впервые продемонстрирована диагностическая точность методов машинного обучения на основе метаболомных данных для верификации ХСН. В отличие от предшествующих работ, которые ставили своей задачей сравнение метаболомного профиля пациентов с ХСН и лиц без ХСН, в настоящем исследовании применен новый подход, а именно, сравнительный метаболомный анализ на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Подобный подход позволяет глубже взглянуть на фундаментальные

основы патогенеза этого заболевания и проследить динамику метаболических нарушений по мере появления и прогрессирования ремоделирования сердца и отечного синдрома.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором всесторонне изучена проблема диагностики и классификации ХСН с позиции метаболических изменений. Крайний интерес представляют полученные данные в отношении изменения метаболомного профиля на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Результаты, полученные в ходе исследования, подчеркивают важность оксидативного стресса и воспаления как ключевых факторов развития ХСН. Если у пациентов, относящихся к группе риска развития ХСН, отмечается лишь нарушение состава аминокислот, то для пациентов с наличием ремоделирования миокарда, характерно повышение метаболитов, ассоциированных с воспалением и оксидативным стрессом. При дальнейшем прогрессировании заболевания и появлении признаков и симптомов застоя, отмечается увеличение циркулирующего ТМАО и ацилкарнитинов. И наконец, у пациентов стадии 2, имеющих выраженный отечный синдром, развивается дефицит короткоцепочечных ацилкарнитинов, аргинина – субстрата синтеза NO и еще более значительное повышение метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана, ассоциированных с воспалением. Полученные данные согласуются с данными предшествующих исследований, подтвердивших ассоциацию изменения циркулирующих ТМАО и ацилкарнитинов с гиперволемическим статусом и изменением микробиоты. Таким образом, результаты настоящего исследования являются дополнительным подтверждением связи между кишечником и сердцем, что указывает на необходимость дополнительных исследований, для определения возможностей комплексного подхода к лечению ХСН.

Полученные автором данные, безусловно, являются фундаментальным заделом для дальнейшей разработки направления метаболомных исследований в современной кардиологии.

Полученные данные представляют собой важный этап в совершенствовании диагностики, стратификации риска и персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что является приоритетным направлением практического здравоохранения. Метаболомный профиль в будущем может стать альтернативой привычным белковым биомаркерам с более высокой чувствительностью и специфичностью. Новая методология позволяет дополнить традиционные подходы классификации более точными патогенетически обоснованными метаболомными характеристиками, а выявление специфических биохимических изменений у пациентов с различными формами ССЗ позволяет разрабатывать таргетные терапевтические стратегии, которые эффективны именно для определённых групп и фенотипов пациентов. Предложенный алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с помощью метаболомного профилирования может быть рекомендован для персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСН. Безусловно, для оценки эффективности и безопасности этой терапевтической стратегии необходимо провести дополнительные исследования, что открывает новые возможности для будущего развития отрасли.

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа Кожевниковой М.В. имеет высокую научную и практическую значимость и заключается в разработке алгоритмов применения метаболомного профилирования для диагностики, стратификации и прогнозирования течения ХСН.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам паспорта кардиологии 3, 5, 10, 13 (заболевания коронарных артерий сердца; заболевания (патология) артериального и венозного русла, артериальная гипертония; фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки; современные инвазивные

и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

Полнота освещения результатов в печати

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 10 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed (из них 4 Q1), 5 обзорных статьи, 1 клинический случай, 1 монография, 1 патент, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 234 страницах машинописного текста и состоит из введения и четырех глав: обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты и обсуждение; а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 238 источников, из которых 53 отечественных. Использование графических схем, таблиц и иллюстраций визуализирует ключевые идеи и результаты исследования.

Во введении автор аргументировано доказывает актуальность настоящей работы, сформулированы её цели, задачи, научная новизна и практическая значимость.

Литературный обзор изложен подробно, и полно отражает современные представления о патогенезе ХСН, существующих проблемах классификации и диагностики ХСН. Необходимо отметить комплексный подход к анализу современных данных о патогенетических механизмах развития ремоделирования миокарда при разных вариантах развития событий сердечно-сосудистого континуума. Автор уделяет большое внимание молекулярным механизмам и изменению энергетического метаболизма, что критически важно не только для диагностики и прогнозирования ХСН, но также для разработки целевых терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирования ХСН.

Обобщая накопленные знания, автор логично подводит к целесообразности проведения представленного исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, изложены критерии отбора изучаемой и контрольной групп, приводятся алгоритмы диагностики ХСН, представлен дизайн исследования. Подробно дана клиническая характеристика обследованных лиц (498 человек). К преимуществам исследования можно отнести проспективную, большую когорту, которая имеет полное кардиологическое обследование и долгосрочное наблюдение основной группы. Особое внимание обращает на себя детальное описание методологии машинного обучения и алгоритмов, используемых для построения моделей машинного обучения.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, которые изложены четко, в соответствии с поставленными задачами. Необходимо отметить последовательность изложения и дизайн метаболомного анализа, который, несмотря на многоэтапность, представляется логичным и обоснованным. Несомненным достоинством работы является авторский подход к разделению пациентов на кластеры, на основании метаболомного профилирования и последующий клинический анализ, полученных групп. Такой взгляд заставляет посмотреть на проблему разнородности пациентов с ХСН под другим углом и расширить представление о патофизиологических изменениях, свойственных различным фенотипам ХСН, широко описанным ранее в литературе.

В обсуждении полученных результатов автор проводит детальный анализ выполненной работы, сопоставляя полученные данные с результатами других исследователей и стремясь к интегративному видению проблемы, что способствует критическому осмыслению полученных результатов.

Заключение представляет собой резюме результатов проведенной работы, в котором автор предлагает ценные идеи для будущих исследований и решения для практической кардиологии.

Выводы диссертации обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации соответствуют результатам и учитывают те

потребности в области кардиологии, которые широко обсуждаются последние годы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Представленные в автореферате результаты исследования, отражают ключевые аспекты научной новизны и практической значимости работы. Автореферат оформлен в традиционном стиле, его содержание в полной мере соответствует основным положениям диссертации и содержит выводы, которые логично вытекают из полученных результатов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация тщательно структурирована и логически организована, что делает ее понятной и удобной для восприятия. Использование рисунков и таблиц визуализирует ключевые моменты и помогает пониманию, полученных результатов. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации Кожевниковой М.В. не имею.

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 основании выполненных автором исследований, осуществлено решение научной проблемы по совершенствованию методов диагностики и прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальности «кардиология».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

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, член-корреспондент РАН,
директор Института клинической медицины,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1
Института клинической медицины
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
Арутюнов Григорий Павлович



Подпись доктора медицинских наук, профессора Арутюнова Г.П.
удостоверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
О.М. Демина



«12» марта 2025г.