

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича на диссертацию Кривовой Анастасии Викторовны «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Широкая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в современном мире подтверждается данными популяционной статистики, а потому проблема своевременной диагностики данного заболевания является актуальной. Прежние попытки разработки единого, основанного на клинических данных, подхода к диагностике и лечению не увенчались успехом из-за неоднородности популяции пациентов с ХСН. В настоящее время особое внимание уделяется разделению пациентов с ХСН на основе фракции выброса. В основе данного разделения незримо играет роль не только значение фракции выброса, но и различия в этиологии, патогенетических основах заболевания, дальнейшее углубленное изучение которых будет способствовать разработке эффективных диагностических алгоритмов и методов лечения. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы, такие как необходимость выделения ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса и сложности диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Использование в качестве критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса только наличия жалоб и симптомов у пациентов при нормальной фракции выброса левого желудочка способствует неточной и более частой постановке диагноза. В свою очередь использование эхокардиографических критериев диастолической дисфункции в сочетании с определением уровня натрийуретических пептидов (НУП), наоборот, снижает

вероятность постановки диагноза, так как зачастую уровень НУП может оставаться в пределах нормы у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Сложность существующей проблемы диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса требует дальнейшего изучения патофизиологических процессов, протекающих при развитии данного заболевания на более глубоком уровне, что может помочь в поиске потенциальных биомаркеров. В связи с тенденцией к распространению персонализированного подхода наиболее актуальными представляются исследования в области «омных» наук, которые позволяют глубже проникнуть в самую суть заболевания. Метаболомика, как одна из представительниц «омных» наук, характеризуется «систематическим изучением уникальных химических «отпечатков пальцев» специфичных для процессов, протекающих в живых клетках». Одним из наиболее актуальных направлений метаболомики является изучение изменения концентраций метаболитов в биологических жидкостях, которое способствует пониманию происходящих в организме тонких изменений при том или ином заболевании. Обнаруженные закономерности в изменении уровней метаболитов и их ассоциации с клиническим течением заболевания в дальнейшем могут выступить в качестве более чувствительных и принципиально новых биомаркеров заболевания, и послужить потенциальными целями для терапевтического воздействия.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Сформированный план и дизайн исследования соответствуют поставленным цели и задачам, и чётко структурированы. В работе обследовано достаточное количество участников исследования (80 пациентов АГ, из них 40 с наличием ХСН и 27 участников, исследования без признаков сердечно-сосудистых заболеваний). Группа пациентов с ХСН в основном была представлена пациентами с сохраненной фракцией выброса, 10% приходилось на умеренно

сниженную фракцию выброса. Всем пациентам было выполнено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Используемые статистические методики современны и информативны. Результаты представленной диссертационной работы тщательно проанализированы, подробно обсуждены, а также согласуются с данными мировой литературы и дополняют их. Положения, выносимые на защиту, отражают основные научно-исследовательские идеи диссертации. Сформулированные автором выводы и рекомендации представляются обоснованными, аргументированными и являются логичным результатом проведенного научного исследования. Результаты работы представлены на всероссийских и международных конгрессах, на зарубежной конференции.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В исследовании Кривовой Анастасии Викторовны получен метаболомный профиль пациентов с АГ в сочетании с ХСН, проанализировано более 70 метаболитов, прямым или косвенным образом вовлеченных в развитие и прогрессирование ХСН. При сопоставлении метаболомных профилей более ста человек, включенных в исследование, выделены метаболиты, концентрации которых были значимо изменены только у пациентов с АГ в сочетании с ХСН, что способствует более детальному пониманию биохимических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания.

Достоверность выводов диссертационного исследования подтверждена соответствием задач исследования, первичных данных и статистических методов, включающих сравнительный, корреляционный и регрессионный анализ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы состоит в расширении представлений о вовлеченности метаболических путей в развитие ХСН с

сохраненной фракцией выброса, что будет способствовать более глубокому пониманию основных механизмов развития данной патологии. Приведенные в работе результаты подтверждают ценность определения метаболомного профиля в дополнение к другим критериям диагностики ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, обеспечит комплексный подход к диагностике ХСН с перечисленными фракциями выброса.

Результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы при разработке образовательных программ для ординаторов по специальности «кардиология», а также программ повышения квалификации для практикующих специалистов, нацеленных на углубление знаний о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, а именно пункту 13.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Автором опубликовано 3 статьи по результатам собственного исследования в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских, а также зарубежных научных конференций.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Кривовой Анастасии Викторовны построена в традиционном стиле, изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 184 источника, из них 166 зарубежных.

Во введении достаточно полно обоснована актуальность темы, определены цели и сформулированы задачи, продемонстрирована научная и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы», проведен анализ актуальных литературных данных по метаболомному профилированию пациентов с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как АГ и ХСН.

Глава «Материалы и методы» посвящена дизайну исследования, в ней подробно описаны критерии включения и невключения добровольцев в исследование, а также методы исследования – клинические, лабораторные и инструментальные. Подробно описаны методы проведения целевого метаболомного анализа и методы статистической обработки полученных данных, что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности полученных результатов.

Третья глава «Результаты собственного исследования» представляет сравнительный анализ полученных метаболомных профилей исследуемых групп. Проведен корреляционный анализ метаболомного профиля пациентов с ХСН с лабораторными и инструментальными критериями ХСН. Раздел полноценно иллюстрирован таблицами и рисунками.

Четвёртая глава «Обсуждение» посвящена критической оценке полученных результатов. В ней проводится сопоставление и сравнительный анализ результатов собственного исследования с данными, представленными в современной литературе. Обсуждены возможные причины сходств и различий.

В разделе «Заключение» подведены итоги проведенной работы. Данный раздел дополнен итоговой схемой, демонстрирующей изменения, происходящие в значимых метаболических путях.

Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из основных результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат включает все требуемые разделы диссертационной работы, в частности, актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выводы и практические рекомендации, что соответствует требованиям ВАК РФ. По содержанию автореферата существенных замечаний нет.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинство диссертационной работы заключается в том, что раскрыты механизмы развития ХСН у больных с артериальной гипертензией. Все замечания не принципиальны и обсуждены с диссертантом. Существенных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кривовой Анастасии Викторовны на тему: «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, содержит решение одной из актуальных, значимых и нерешенных научных задач современной кардиологии, а именно диагностики ХСН, понимания основных метаболических нарушений и патогенеза данной патологии, имеющих существенное значение для практической кардиологии, что 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кривова

