

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология, медицинские науки), профессора Карпова Юрия Александровича на диссертационную работу Аль Ахдал Мустафа Хасан Сулайман на тему: «Оценка уровней Wnt1, Wnt3a и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, ММП-14) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы диссертации

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся главной причиной смертности и инвалидизации населения во всём мире, несмотря на значительные успехи в разработке новых лекарственных препаратов и методов реваскуляризации. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно уносят около 18 миллионов жизней, причём на долю ИБС приходится более 40% всех случаев смерти от болезней системы кровообращения. В Российской Федерации ситуация остаётся не менее напряжённой: в 2023 году от хронических форм ИБС умерло более 735 тысяч человек, что составляет 53,5% от всей кардиоваскулярной смертности. Эти цифры подчёркивают острую необходимость дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики и стратификации риска.

В последние годы произошёл кардинальный пересмотр взглядов на природу ИБС. Если ранее заболевание ассоциировалось исключительно с

обструктивным атеросклеротическим поражением эпикардиальных коронарных артерий, то сейчас всё большее внимание уделяется фенотипу ишемии миокарда без гемодинамически значимых стенозов – так называемому INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries). По данным мета-анализов, до 60–70% пациентов, направляемых на коронарную ангиографию (КАГ) по поводу стенокардии, не имеют обструктивных изменений, причём среди женщин эта доля достигает 70%. Это состояние не является доброкачественным – оно ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, снижением качества жизни и требует разработки специфических диагностических и лечебных алгоритмов.

В патогенезе как обструктивного, так и необструктивного вариантов ИБС ключевую роль играют хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внеклеточного матрикса. Современные молекулярно-биологические исследования указывают на важность сигнального пути Wnt и системы матриксных металлопротеиназ (ММП) как интегральных регуляторов этих процессов. Однако клинические работы, системно оценивающие циркулирующие уровни этих биомаркеров при разных фенотипах ИБС, до настоящего времени были немногочисленны, а в российской популяции такие исследования практически не проводились. Диссертационная работа Мустафа Аль Ахдал направлена на восполнение этого пробела, что делает её тему несомненно актуальной, своевременной и имеющей высокую научно-практическую значимость.

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

Диссертация является самостоятельным законченным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне. Автор провёл глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы, что позволило

чётко сформулировать цель и задачи исследования. Дизайн работы – одномоментное сравнительное исследование – адекватен поставленным задачам. Формирование групп пациентов с обструктивной ($n=82$) и необструктивной ($n=44$) формами стабильной ИБС было выполнено на основании верифицированных данных КАГ или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с соблюдением строгих критериев включения и невключения. Это позволило обеспечить сопоставимость групп по основным демографическим и клиническим параметрам, за исключением ожидаемого преобладания мужчин в группе оИБС и женщин в группе ноИБС, что соответствует мировым эпидемиологическим данным.

Объём выборки ($n=126$) был рассчитан априори с использованием программы G*Power 3.1 при статистической мощности 85% и уровне значимости $\alpha=0,05$, что гарантирует достоверность выявляемых различий. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных непараметрических методов, многофакторного логистического регрессионного анализа, ROC-анализа. Для контроля множественных сравнений использована поправка FDR, а для оценки переобучения – внутренняя валидация методом бутстрэпа с 1000 итерациями. Такой комплексный статистический подход обеспечивает высокую надёжность полученных выводов. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам и не содержат внутренних противоречий.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов работы не вызывает сомнений. Она обеспечивается репрезентативным объёмом выборки, использованием валидных и информативных лабораторных (твёрдофазный иммуноферментный анализ, ELISA) и инструментальных методов (ЭхоКГ, стресс-тесты, КАГ, МСКТ), а также

корректной статистической обработкой с внутренней валидацией. Все лабораторные исследования выполнены в сертифицированной лаборатории с использованием коммерческих наборов реагентов Cloud-Clone Corp. на автоматическом анализаторе Adaltis Personal Lab, что исключает влияние человеческого фактора.

Научная новизна работы является бесспорной. Впервые в российской клинической когорте пациентов со стабильной ИБС проведена комплексная оценка уровней ключевых лигандов канонического Wnt-пути – Wnt1 и Wnt3a – в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Установлено, что концентрации Wnt1 и Wnt3a статистически значимо выше у пациентов с оИБС. Эти данные впервые в клинических условиях подтверждают гипотезу об активации Wnt/ β -катенин-зависимого сигнального каскада при прогрессировании коронарного атеросклероза, что ранее было показано лишь в экспериментальных моделях.

Среди изученных ММП только ММП-9 продемонстрировала статистически значимую ассоциацию с обструктивным поражением, тогда как уровни ММП-1 и ММП-14 значимо не различались. Это показывает специфическую роль желатиназы как маркера протеолитического ремоделирования сосудистой стенки при обструктивном атеросклерозе. Впервые выявлена прямая корреляционная связь средней силы между Wnt1 и ММП-9 в общей когорте, которая сохранялась только в группе оИБС после стратификации, что указывает на координированную активацию этих двух систем именно при наличии стенозов.

Важнейшим элементом новизны является разработка и внутренняя валидация четырёх диагностических моделей для дифференциации фенотипов ИБС.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в углублении фундаментальных представлений о молекулярных механизмах развития атеросклероза. Автор убедительно демонстрирует, что активация канонического Wnt-пути ассоциирована с обструктивным фенотипом ИБС независимо от классических факторов риска (липидный профиль, мочевая кислота, пол). Это расширяет современную липидную гипотезу атерогенеза, добавляя в неё воспалительно-сигнальную компоненту. Выявленная сопряжённость Wnt-сигнализации с системой ММП-9 позволяет по-новому взглянуть на интеграцию протеолитических и сигнальных механизмов при коронарном атеросклерозе.

Практическая значимость работы несомненна. Разработанные диагностические модели могут быть использованы в амбулаторной практике терапевтов и кардиологов для оптимизации маршрутизации пациентов со стабильной стенокардией и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС (15–85%). Внедрение предложенной панели биомаркеров позволит сократить число необоснованных направлений на инвазивную КАГ (что снижает риск осложнений и экономит ресурсы здравоохранения) и одновременно ускорить выявление пациентов с высоким риском обструктивного поражения, нуждающихся в активной медикаментозной или хирургической тактике. Полученные пороговые значения Wnt1 и Wnt3a являются референсными и могут быть использованы при создании коммерческих тест-систем. Результаты исследования уже внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Сеченовского Университета и в лечебный процесс кардиологического отделения Университетской клинической больницы №1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Аль Ахдал Мустафа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки). Направления

исследований (пункты паспорта специальности): № 3, № 5, № 6, № 10, № 13. Полученные результаты полностью отражают данные направления.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus и PubMed, 1 статья в издании, рекомендованном ВАК, а также 4 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных конференций, включая Конгресс ESC 2025 в Мадриде. Основные результаты доложены на ведущих научных форумах, что свидетельствует о широком признании работы в профессиональном сообществе.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 185 источников (25 отечественных и 160 зарубежных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 9 рисунками, что обеспечивает наглядность представленного материала.

Во введении автором чётко обоснована актуальность темы, подробно проанализирована степень разработанности проблемы, сформулированы цель и четыре задачи, а также научная новизна и практическая значимость. Особо следует отметить, что автор чётко выделяет три нерешённых вопроса (отсутствие данных о циркулирующих уровнях Wnt1/Wnt3a при разных фенотипах, недостаточная изученность совместного вклада Wnt и ММП, отсутствие комплексных диагностических моделей), что демонстрирует системный подход к планированию исследования.

Глава 1 (обзор литературы) написана хорошим научным стилем, критически и полно освещает современное состояние проблемы. Автор последовательно рассматривает эволюцию взглядов на фенотипы ИБС,

эпидемиологию INOCA/ANOCA, патофизиологические механизмы (эндотелиальная дисфункция, микрососудистая дисфункция, вазоспазм), а затем детально разбирает молекулярную биологию Wnt-каскада и ММП. Особого внимания заслуживает раздел о перекрёстных взаимодействиях между этими двумя системами, где автор обосновывает гипотезу о том, что Wnt-опосредованная транскрипция генов ММП может быть ключевым звеном в прогрессировании атеросклероза. В заключительной части главы автор резюмирует нерешённые вопросы, что логически подводит к цели исследования.

Глава 2 («Материалы и методы») содержит подробное и последовательное описание дизайна, критериев включения и исключения, методов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Важным достоинством является детальное описание протокола забора и хранения образцов крови, а также методики определения биомаркеров методом ELISA. Отдельно стоит отметить использование широкого спектра функциональных нагрузочных тестов для верификации ишемии у пациентов с ноИБС (велозергометрия, стресс-ЭхоКГ, ОФЭКТ, стресс-MPT), что подтверждает объективность диагноза. Раздел статистической обработки заслуживает высокой оценки – автор использовал современный арсенал методов, включая коррекцию на множественные сравнения (FDR), бутстрэп и кросс-валидацию, что редко встречается в кандидатских диссертациях.

Глава 3 (результаты собственного исследования) изложена последовательно и логично. Автор начинает с клинико-демографической характеристики, показывая сопоставимость групп по основным параметрам, кроме пола (что объяснимо) и терапии статинами (что закономерно для оИБС). Затем представлены результаты стандартных лабораторных анализов – обращает на себя внимание более низкий уровень общего холестерина и ЛПНП в группе оИБС за счёт интенсивной статинотерапии, что автор корректно интерпретирует.

Центральный раздел – сравнительный анализ биомаркеров – показан наглядно с помощью таблиц и рисунков. Автор демонстрирует статистически значимые различия по Wnt1, Wnt3a и ММП-9, при этом убедительно показывает, что эти различия сохраняются после поправки на множественность. Корреляционный анализ выявляет фенотип-специфичные связи, что подчёркивает патогенетическую гетерогенность заболевания. Отдельно проанализирована связь биомаркеров с числом поражённых сосудов, где Wnt1 и Wnt3a показали заметные прямые корреляции. Завершающий раздел главы – построение и сравнение четырёх диагностических моделей – выполнен с использованием передовых методов машинного обучения (деревья решений). Особый интерес представляет CHAID-алгоритм, который идентифицирует ММП-9 как первый уровень стратификации, а затем Wnt1 как второй. Это даёт врачу простой пошаговый алгоритм для принятия решения.

Глава 4 (обсуждение результатов) является одной из сильнейших частей работы. Автор глубоко и взвешенно интерпретирует свои данные в контексте зарубежной литературы, а также с мета-анализами по ММП при ИБС. Он корректно обсуждает возможные причины низкой дискриминационной способности ММП-9 в отдельности, объясняя это необходимостью многофакторного подхода. Подробно анализируются гендерные различия, особенно по ММП-14, и делается вывод о необходимости отдельных референсных диапазонов для мужчин и женщин. Автор также честно перечисляет ограничения исследования (одноцентровый дизайн, отсутствие внешней валидации, поперечный характер), что свидетельствует о его научной зрелости.

Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам. Все четыре вывода логически обоснованы и подтверждены статистическими данными. Практические рекомендации конкретны, адресованы врачам и содержат чёткие алгоритмы действий при различных уровнях биомаркеров.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Текст автореферата состоит из 24 страниц. В качестве иллюстраций приведены 7 рисунков и 10 таблиц, которые облегчают восприятие материала. В автореферате изложены основные положения проведенной исследовательской работы, представлены методы и наиболее значимые результаты, что позволяет получить общее представление о проведенной работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В ходе анализа работы возникли следующие вопросы:

1. Почему вы исключили пациентов с сахарным диабетом? Не снижает ли это обобщаемость результатов?
2. ММП-1 и ММП-14 не показали значимых различий между группами. Как вы это объясняете?
3. Ваша работа носит одномоментный характер и не оценивает динамику биомаркеров на фоне терапии. Планируете ли вы проведение проспективного исследования для оценки предиктивной роли Wnt и ММП в отношении развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, смерть) у пациентов с ИБС?

Заключение

Диссертационная работа Аль Ахдал Мустафа Хасан Сулайман на тему: «Оценка уровней Wnt1, Wnt3a и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, ММП-14) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – разработки новых биомаркерных подходов для дифференциации фенотипов стабильной ИБС. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов

диссертация полностью 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 № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г., приказом №1315 от 25.06.2026г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Аль Ахдал Мустафа Хасан Сулайман заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Руководитель отдела ангиологии ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Карпов

Дата 22.09.2026

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

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



А.А. Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, город Москва, ул. Академика Чазова д.15а. Телефон: +74951504419, Email: info@cardioweb.ru