

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология, медицинские науки), доцента Минушкиной Ларисы Олеговны 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

Хронические формы ишемической болезни сердца остаются одной из наиболее приоритетных проблем современного здравоохранения в связи с их высокой распространённостью, значительным экономическим бременем и сохраняющейся высокой летальностью. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведённых в Российской Федерации, распространённость ИБС среди взрослого населения достигает 8–10%, а смертность от хронических форм в несколько раз превышает смертность от острых коронарных событий. Это указывает на то, что основная задача кардиологии сегодня – не только купирование острых состояний, но и совершенствование долгосрочного прогнозирования и первичной профилактики.

В последние десятилетия произошло переосмысление патогенеза ИБС: от простого липидного накопления к сложному многофакторному воспалительно-иммунному процессу. При этом стало очевидным, что классическая модель обструктивного атеросклероза не объясняет все клинические варианты

заболевания. Состояния, объединяемые термином INOCA (ишемия без обструкции коронарных артерий), встречаются у значительной доли пациентов, особенно среди женщин, и характеризуются иным прогнозом, иными патофизиологическими механизмами, в основе которых лежат микрососудистая дисфункция, эндотелиальная дисфункция и спазм. Это требует разработки новых диагностических подходов, которые позволили бы различать эти фенотипы без применения неинвазивных и инвазивных методов визуализации коронарных артерий.

В этом контексте изучение молекулярных сигнальных систем, участвующих в сосудистом ремоделировании, приобретает особую актуальность. Каскад Wnt/ β -катенин и семейство матриксных металлопротеиназ являются важнейшими регуляторами воспаления, пролиферации и деградации внеклеточного матрикса. Однако, как справедливо отмечает автор в своём обзоре, до настоящего времени не проводилось системного клинического исследования, которое одновременно оценивало бы циркулирующие уровни Wnt1, Wnt3a и ММП-1, ММП-9, ММП-14 у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий в одной когорте. Представленная работа восполняет этот существенный пробел и предлагает конкретные практические рекомендации по использованию биомаркеров в клинической практике.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертанта отличаются высокой степенью достоверности и аргументированности, что подтверждается безупречным методологическим дизайном и строгим отбором пациентов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Клиническая база исследования включала 126 пациентов со стабильной ИБС, разделённые на две группы на основании объективных данных коронарной

ангиографии (у 44 пациентов стеноз $<50\%$, у 82 – стеноз $\geq 50\%$). Критерии включения и исключения детально прописаны, что минимизирует влияние коморбидных состояний.

Статистический анализ выполнен на высоком профессиональном уровне. Автор использовал непараметрические критерии для сравнения групп (данные не подчинялись нормальному распределению), корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ с вычислением AUC и оптимизацией пороговых значений по индексу Юдена. Для построения диагностических моделей применены множественная логистическая регрессия и алгоритм CHAID с внутренней валидацией методом бутстрэпа (1000 итераций) и 10-кратной кросс-валидацией. Такой подход позволил не только выявить статистически значимые различия, но и оценить обобщающую способность моделей, что является важным этапом перед клиническим внедрением. Выводы и практические рекомендации являются логическим следствием полученных результатов и не содержат необоснованных обобщений.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов не вызывает сомнений благодаря использованию «золотого стандарта» диагностики – КАГ и/или МСКТ, а также строгой стандартизации лабораторных методик. Забор, транспортировка, центрифугирование, хранение и анализ образцов плазмы проводились по унифицированному протоколу с контролем гемолиза, что минимизирует преаналитическую вариабельность. Коммерческие тест-системы Cloud-Clone Corp. имеют высокую специфичность и чувствительность. Автор также учитывал возможное влияние лекарственной терапии, в частности статинов, на уровни биомаркеров и провёл стратифицированный анализ с поправкой на этот фактор.

Научная новизна диссертации заключается в получении новых фундаментальных знаний о молекулярных маркерах атеросклеротического поражения коронарных сосудов:

- Впервые в клинической практике выполнено комплексное сравнительное изучение регуляторных лигандов сигнального каскада Wnt/ β -катенина (Wnt1, Wnt3a) и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, ММП-14) при различных анатомических фенотипах стабильной ИБС.
- Убедительно доказано, что концентрации Wnt1 и Wnt3a в системном кровотоке статистически достоверно выше у пациентов со стабильной ИБС с обструктивным поражением коронарных артерий по сравнению с группой необструктивного атеросклероза.
- Продемонстрирован избирательный характер активации протеолитических ферментов: концентрация желатиназы В (ММП-9) в плазме крови у лиц с обструктивным стенозом коронарных артерий более чем в 2 раза превышала значения у больных без гемодинамически значимого стеноза. В то же время уровни интерстициальной коллагеназы (ММП-1) и мембранной ММП-14 достоверно между фенотипами не различались.
- Выявлены корреляционные взаимосвязи между компонентами Wnt-каскада и активностью ММП-9: в общей выборке обнаружены прямые связи средней силы Wnt1–ММП-9 и Wnt3a–ММП-9. Доказано, что корреляция Wnt1–ММП-9 сохраняется исключительно в когорте обструктивного поражения, что отражает патогенетическое сопряжение сигналов Wnt и деградации матрикса при нарастании коронарного стеноза.
- Построена и верифицирована многофакторная логистическая регрессионная модель, включающая Wnt1, Wnt3a и ММП-9, обладающая высокой дискриминационной мощностью и сохраняющая независимость при

введении в модель пола и ключевых метаболических предикторов (ХС-ЛПНП, мочевая кислота).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы состоит в углублении понимания молекулярных механизмов, различающих обструктивный и необструктивный ИБС. Автор показывает, что обструктивная ИБС ассоциируется с существенно более высокой активацией канонического Wnt-пути и повышенным протеолизом, опосредованным ММП-9. Это добавляет новое звено в патогенетическую цепочку «воспаление – сигнальная активация – деградация матрикса – прогрессирование стеноза». Выявленная устойчивость ассоциаций Wnt1 с обструктивной ИБС после коррекции на пол, уровень ЛПНП и мочевую кислоту свидетельствует о независимости этого сигнального пути от классических факторов риска, что открывает перспективы для поиска таргетных терапевтических стратегий.

Практическая значимость работы состоит в разработке доступных лабораторных критериев и дискриминантных математических моделей, которые могут быть применены в практике амбулаторно-поликлинических и стационарных отделений кардиологического профиля. Определение уровней Wnt1, Wnt3a и ММП-9 позволяет клиницисту на доклиническом этапе объективизировать вероятность наличия гемодинамически значимого поражения коронарного русла у больных стабильной ИБС с промежуточной предтестовой вероятностью (15–85%). Это оптимизирует направление пациентов на высокотехнологичную интервенционную коронароангиографию, снижает неоправданные экономические затраты и уменьшает число «чистых» диагностических катетеризаций.

Результаты работы были внедрены в образовательный процесс и клиническую практику Сеченовского Университета.

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

Основные положения диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 – в издании, рекомендованном ВАК. Результаты были представлены на XIII Евразийском конгрессе кардиологов, ESC Congress 2025 в Мадриде, XX Национальном конгрессе терапевтов и других престижных форумах. Публикации в полной мере отражают содержание диссертации и соответствуют требованиям.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и оформления

Диссертационная работа изложена на 136 страницах текста компьютерного набора, построена по классической академической схеме и включает: введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель (185 источников: 25 отечественных и 160 иностранных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 9 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель, 4 задачи, научная новизна, положения, выносимые на защиту, научно-практическая значимость и сведения об апробации.

Глава 1 «Обзор литературы» написан на высоком профессиональном уровне и свидетельствует о глубоком знании автором современных концепций патогенеза атеросклероза. Обзор последовательно охватывает эпидемиологию,

клинические фенотипы (INOCA, ANOCA), механизмы микрососудистой дисфункции, а затем детально разбирает молекулярную биологию Wnt-сигнального пути и ММП. Автор критически анализирует существующие данные, выделяя противоречия и пробелы, что служит убедительным обоснованием для проведения собственного исследования.

Глава 2 («Материалы и методы») включает подробное описание дизайна, критериев отбора, методов клинического, лабораторного и инструментального исследования. Автор детально описывает процесс забора и обработки крови для определения биомаркеров, что обеспечивает воспроизводимость результатов. Особое внимание уделено функциональным нагрузочным тестам, которые использовались у всех пациентов для верификации ишемии.

Глава 3 (результаты) представлена в виде последовательного изложения данных: сравнительный анализ клинико-инструментальных данных, сравнение биомаркеров Wnt1, Wnt3a, ММП-1, ММП-9, ММП-14 между фенотипами, корреляционные связи и многомерный статистический анализ. Завершает главу построение четырёх диагностических моделей. Особый интерес представляет CHAID-дерево, которое визуализирует пошаговый алгоритм для врача: сначала оценивается ММП-9, затем, при промежуточных значениях, – Wnt1. Такая структура делает модель удобной для практического использования.

Заключение, выводы и практические рекомендации полностью согласуются с поставленной целью и задачами исследования, сформулированы четко и лаконично.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах машинописного текста и полностью отражает структуру, основные положения и выводы диссертационной работы.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, однако в порядке научной дискуссии соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. В исследовании соискатель указывает, что уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП в группе обструктивной ИБС оказались ниже, чем в группе необструктивной ИБС, что объясняется назначением статинов. Использовались ли другие гиполипидемические препараты? Проводился ли корреляционный анализ между концентрацией Wnt1, Wnt3a, ММП-9 и уровнями липидов внутри подгрупп пациентов, достигших и не достигших целевых значений ХС-ЛПНП?
2. Оценивались ли возможное влияние расчетной скорости клубочковой фильтрации на клиренс и циркулирующие уровни ММП-9 и лигандов Wnt?

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 представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование, содержащее решение важной научной задачи кардиологии — разработку новых патогенетических биомаркерных критериев дифференциальной диагностики вариантов поражения коронарного русла у пациентов со стабильной ИБС.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объёму и качеству выполненных исследований работа 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.

Профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики
Центральной государственной медицинской академии
УД Президента РФ,

доктор медицинских наук, доцент _____ Л.О. Минушкина

Дата 22.09.2026

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.О. Минушкиной заверяю

Проректор по учебной работе, ученый секретарь
Центральной государственной медицинской академии
УД Президента РФ

кандидат медицинских наук _____ А.В. Сычев

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ). Адрес: 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Официальный сайт: <https://cgma.su/>, email: info@cgma.su, Телефон: 8 (499) 1495832