

ПРОТОКОЛ № 25 от 13.12.2024 г.

заседания диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Председатель: академик РАН Карпов Р.С.

Ученый секретарь: д.м.н. Гракова Е.В.

Присутствовали: 23 члена диссертационного совета (состав совета утвержден в количестве 29 человек (приказ Минобрнауки России от 12.10.2022 №1142/нк, с изменениями состава в соответствии с приказом Минобрнауки России от 22.05.2023 №1097/нк, с изменениями состава в соответствии с приказом Минобрнауки России от 25.09.2024 №869/нк)).

Повестка заседания:

Слушали заключение экспертной комиссии о принятии к защите диссертации Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Тепляков Александр Трофимович

доктор медицинских наук, доцент Шилов Сергей Николаевич

Диссертация Бобылевой Елены Таировны посвящена актуальной проблеме, касающейся изучения молекулярно-генетических механизмов прогрессирования ХСН, индуцированной кардиотоксичностью антрациклиновой химиотерапии рака молочной железы, а также оценке возможностей повышения эффективности профилактики и медикаментозной терапии, включающих назначение β -адреноблокатора карведилол, ингибитора АПФ эналаприла и антигипоксанта триметазидина. Выявление молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ХСН и молекулярных детерминант в зависимости от особенностей химиотерапевтической лечебной тактики, безусловно, имеет существенное значение для повышения выживаемости и снижения инвалидности этой категории пациентов.

Впервые, у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, на основе исследования генетических и молекулярных факторов развития дисфункции миокарда, индуцированной кардиотоксичностью химио-лучевой терапии рака молочной железы с использованием антрациклинов, выработана стратегия персонифицированной стратификации прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

На основании анализа генов-кандидатов получены убедительные подтверждения тому, что предрасположенность к особенностям течения антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности имеет генетическую основу. Полученные данные демонстрируют, что генетические факторы могут обеспечить более точное распределение по группам, пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного течения ХСН, индуцированной антрациклинами. Это будет способствовать принятию решений по мониторингу пациентов и, совершенствования стратегии по профилактике прогрессирования дисфункции миокарда у онкологических больных. Впервые изучены фармакогенетические особенности эффективности β -адреноблокатора карведилола и ингибитора АПФ эналаприла при вторичной профилактике ХСН, индуцированной антрациклинами. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что для снижения риска неблагоприятного прогноза течения хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии, помимо β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, целесообразно назначение триметазидина.

Получены новые данные, что важную роль в прогрессировании антрациклин-индуцированной ХСН играют тетрапектин и ST2, что проявляется повышенным уровнем в плазме крови растворимого ST2 и пониженным - тетрапектина у больных с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности. На основе комплексной оценки генетических и молекулярных факторов установлено, что полиморфизмы генов матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) коррелируют с уровнями соответствующих молекул в плазме, что отражает генетическую предрасположенность в качестве фактора риска прогрессирования антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда.

Основываясь на данных многофакторного анализа этиологических и патогенетических факторов развития ХСН, индуцированной химио-лучевой терапией, включающей доксорубицин, получены новые данные, которые открывают широкие возможности для разработки современных подходов к прогнозированию развития и патогенетической вторичной профилактики дисфункции миокарда, развившейся через 1 год после окончания лечения рака молочной железы. Возможными мишенями для разработки патогенетической терапии, направленной на улучшение ее эффективности и прогноза у больных с симптомной дисфункцией миокарда, могут явиться выявленные в исследовании патогенетические факторы, влияющие на течение ХСН, а именно ММП-2 и ММП-9. Мониторинг концентраций матриксной металлопротеиназы-9 и тетрапектина в плазме крови и полиморфизмов генов фактора, индуцируемого гипоксией 1α , $\beta 1$ -адренорецептора, ангиотензинпревращающего фермента, ММП-2 и ММП-9 у больных с антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточностью, позволяет выделить группы пациентов с неблагоприятным течением симптомной дисфункции миокарда для осуществления эффективных профилактических мероприятий. Перед назначением карведилола и эналаприла проведение персонифицированного фармакогенетического анализа позволяет выделять группу пациентов менее чувствительных к данной терапии.

Практическая значимость работы заключается в возможности прогнозирования прогрессирования в течение 24 месяцев дисфункции миокарда, индуцированной приемом антрациклинов. Идентификация когорты пациентов ХСН с неблагоприятным течением до начала лечения возможна персонифицированная оптимизация терапии с целью уменьшения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При неэффективности лечения ХСН, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии, карведилолом и эналаприлом добавление к терапии триметазидина повышает ее эффективность.

Достоверность представленных результатов подтверждена методами медицинской статистики. Количество наблюдений достаточно для решения поставленных задач. Исползованные соискателем современные методы исследования, достаточный клинический материал и системный подход к анализу данных позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Научные положения и практические рекомендации основываются на клиническом материале – анализе клинических и молекулярно-генетических данных 114 пациентов с дисфункцией миокарда, развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии рака молочной железы, и 70 человек без признаков поражения сердца несмотря на ранее проведенное химио-лучевое лечение, включающего антрациклины, злокачественного новообразования. В рамках проведенного открытого клинически контролируемого 24-месячного проспективного исследования по комплексному изучению патогенетической роли и прогностической значимости молекулярных биомаркеров и также генетических детерминант, определены надежные предикторы прогноза течения ХСН, индуцированной химиотерапией рака молочной железы антрациклинами, и эффективности ее лечения. Цель отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели и отражены в выводах. Научные положения и выводы диссертации аргументированы и соответствуют полученным результатам.

Автором лично проведены анализ литературных данных по теме диссертации, динамическое обследование пациентов по окончании химио-лучевой терапии рака молочной

железы и отбор больных согласно критериям включения и исключения, дальнейшее наблюдение за пациентами после включения в исследование; формирование баз данных, статистическая обработка материала и его анализ; написание тезисов, научных статей, оформление патентов Российской Федерации; выступление с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах.

Диссертационная работа Бобылевой Елены Таировны на тему: «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), а именно пунктам:

4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда.

11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний.

13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

17. Поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с применением лекарств, диагностика, первичная и вторичная профилактика, лечение.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинской науки), а именно пунктам:

1. Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма.

2. Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.

5. Изучение факторов, предрасполагающих развитию болезни, их влияние на состояние здоровья до развития болезни и исследование их роли в патогенезе болезни на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления.

6. Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни.

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 10 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS (Q2 – 1 статья, Q4 – 4 статьи) и 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus (Q1 – 1 статья, Q2 – 1 статья, Q3 – 4 статьи, Q4 – 3 статьи); 3 патента на изобретение (Патент РФ № RU2788612 от 22.08.2022 г., Патент РФ № RU2790788 от 28.02.2023 г., Патент РФ № RU2793672 от 4.04.2023 г.); 1 база данных (№RU 2022620833 от 18.04.2022 г.).

Опубликованные печатные работы в полной мере отражают результаты выполненных исследований.

Список основных работ по теме диссертации:

1. Ратушняк Е.Т. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Копьева К.В., Ратушняк Е.Т., Степачев Е.И. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – № 2. – С. 66–74.

2. Ratushnyak E.T. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Ratushnyak E.T., Teplyakov A.T. // Cardiology. - 2021. – Vol. 146. – P. 315–323.

3. Ratushnyak E.T. Anthracycline-induced cardiotoxicity in women without cardiovascular diseases: molecular and genetic predictors / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Ratushnyak E.T., Teplyakov A.T. // *Acta Cardiol.* – 2021. - Vol. 16. -P. 1-10.

4. Ratushnyak E.T. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Ratushnyak E.T., Teplyakov A.T. // *Int J Cardiol.* – 2022. – Vol. 350.- P. 55-61.

5. Ratushnyak E.T. The human hypoxia-inducible factor 1alpha gene in anthracycline-induced heart failure / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Ratushnyak E.T., Teplyakov A.T. // *Cor Vasa.* – 2022. – Vol. 64. – P. 390–397.

6. Бобылева Е.Т. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклининдуцированной сердечной недостаточностью / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Бобылева Е.Т., Березикова Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н. // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2022. – Т. 11(3). - С 72-78.

7. Ратушняк Е.Т. Фармакогенетика в лечении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., Ратушняк Е.Т., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2022. – Т. 21 (4). – С. 44-53.

8. Ратушняк Е.Т. Антрациклининдуцированная кардиотоксичность: роль генетических предикторов / Копьева К.В., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Ратушняк Е.Т., Тепляков А.Т. // *Кардиология.* – 2023. – Т. 63(4). – С. - 22-28.

9. Bobyleva E.T. Tetranectin as a potential novel prognostic biomarker in anthracycline-related cardiac dysfunction / Kopeva K.V., Grakova E.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Teplyakov A.T. // *Heart Vessels.* - 2023. - Vol. 38(10). – P.1256-1266.

10. Бобылева Е.Т. Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункцией левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Бобылева Е.Т., Березикова Е.Н., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2023. - Т. 22(3). - С. 25–35.

11. Патент на изобретение 2788612 Российская Федерация, МПК А61К31/403 А61Р9/04 G01N33/50 C12Q1/6827 C12Q1/686. Способ персонифицированного отбора больных с антрациклин - индуцированной кардиомиопатией после полихимиотерапии рака молочной железы для эффективного лечения карведилолом / Гракова Е.В., Шилов С.Н., Ратушняк Е.Т., Копьева К.В., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т. Попова А.А. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2021129605; заявл. 12.10.2021; опубли. 22.08.2022, Бюл. № 24.

12. Патент на изобретение 2790788 Российская Федерация, МПК G01N33/58 C12Q1/6806 C12Q1/6827 C12Q1/686 C12Q1/6876 C12Q1/6883. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы после химиотерапии антрациклинами / Копьева К.В., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н. Ратушняк Е.Т., Тепляков А.Т. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2022116863; заявл. 23.06.2022; опубли. 28.02.2023, Бюл. № 7.

13. Патент на изобретение 2793672 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 G01N 33/573. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами, у пациенток с раком молочной железы в течение 24 месяцев / Копьева К.В., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева

М.Н. Ратушняк Е.Т., Тепляков А.Т. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2022110777; заявл. 21.04.2022; опубл. 4.04.2023, Бюл. № 10.

14. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022620833 (Российская Федерация): «Данные комплексного обследования пациенток с раком молочной железы для изучения механизмов развития хронической сердечной недостаточности и антрациклин-индуцированной кардиотоксичности»: № заявки 2022620638, дата поступления 24.03.2022; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 18.04.2022 / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., Ратушняк Е.Т., Тепляков А.Т. Бощенко А.А.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» – объем 1264 КБ.

Заключение. Диссертация Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача для кардиологии и патологической физиологии, касающаяся выявления молекулярно-генетических факторов развития и прогрессирования антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности, направленной на разработку инновационного, диагностически более информативного подхода ранней оценки факторов риска неблагоприятного прогноза ее течения, а также на повышение эффективности и безопасности кардиопротективной терапии.

Работа соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 25.01.2024 № 62)), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

С учетом вышеизложенного экспертная комиссия рекомендует принять к защите в диссертационный совет 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» диссертационную работу Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

ПОСТАНОВИЛИ: работу принять к защите.

Назначить

1. Ведущую организацию

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

2. Официальных оппонентов:

Васюк Юрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №1, заведующий

Сумин Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, заведующий

3. Предполагаемую дату защиты – 18.02.2025г.
4. Разрешить печатание на правах рукописи автореферат объемом 1 авт. листа, утвердить дополнительный список его рассылки.
5. Разместить на сайте федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» автореферат диссертации и текст объявления о защите.
6. Разместить на сайте Высшей аттестационной комиссии в установленные сроки текст объявления о защите и автореферат диссертации.
7. Поручить экспертной комиссии, подготовить проект заключения диссертационного совета по диссертации.

Поскольку диссертационная работа представлена по двум специальностям, рекомендовано ввести в состав совета для проведения разовой защиты с правом решающего голоса, трех членов диссертационного совета по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Результаты голосования: «за» - 23, «против» - 0, «воздержался» - 0.

Председатель диссертационного совета, академик РАН

Карпов
Гракова

Карпов Ростислав Сергеевич

Ученый секретарь диссертационного совета, д-р мед. наук

Гракова Елена Викторовна

