

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Бобылевой Елены Таировны  
«Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и  
эффективность вторичной профилактики хронической сердечной  
недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.3.3. Патологическая  
физиология**

Диссертационная работа Бобылевой Е.Т. посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии – разработке персонифицированных подходов к профилактике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанной с антрациклин-содержащим противоопухолевым лечением.

Внедрение в клиническую практику новых подходов к терапии онкологических заболеваний за последние десятилетия значительно увеличило выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ). В то же время противоопухолевая терапия ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. ХСН, диагностированная в поздние сроки после завершения антрациклин-содержащей химиотерапии (более 12 мес), характеризуется неблагоприятным прогнозом, несмотря на применение современных методов терапии ХСН. В связи с этим очевидна потребность в научно-обоснованных подходах к кардиологическому ведению больных, получающих кардиотоксичное противоопухолевое лечение. Прогнозирование риска развития антрациклин-индуцированной ХСН, ее течения и эффективности традиционно применяющихся кардиопротективных препаратов – одна из ключевых задач, решение которой может в значительной степени улучшить прогноз больных РМЖ. В данном аспекте важное значение имеет понимание механизмов патогенеза, изучение молекулярно-биохимических и молекулярно-генетических факторов риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Имеющиеся в настоящее время данные клинико-генетических исследований о полиморфизмах кандидатных генов, ответственных за развитие антрациклин-

индуцированного ремоделирования сердца и ХСН, противоречивы, что на данном этапе не позволяет использовать генетические методы оценки предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии в рутинной клинической практике. Таким образом, очевидна актуальность исследований молекулярно-генетических факторов для прогнозирования развития и прогрессирования ХСН, эффективности ее фармакологического лечения и разработки стратегии персонализированного подхода к кардиологическому ведению больных РМЖ, получающих антрациклин-содержащую противоопухолевую терапию.

Представленная работа посвящена изучению молекулярно-генетических факторов, предопределяющих течение ХСН, развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевого лечения РМЖ, а также фармакогенетических особенностей эффективности лечения симптомной дисфункции миокарда карведилолом и эналаприлом. Автором предложена оптимизация лечения данной патологии за счет добавления в состав схем кардиопротективной терапии триметазида.

Как следует из автореферата, на основе многофакторного анализа с учетом неизученных ранее факторов риска неблагоприятного течения антрациклин-индуцированной ХСН получены новые данные, открывающие широкие перспективы для разработки инновационных подходов к профилактике ХСН у больных РМЖ, получающих кардиотоксичное противоопухолевое лечение. Показана патогенетическая значимость молекулярных биомаркеров – матриксных металлопротеиназ-2 и -9, тетранектина и растворимого ST2 в прогрессировании антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда. Также показано, что носительство определенных генотипов MMP-2, MMP-9, HIF1 $\alpha$ , ADRB1 и ACE является фактором риска прогрессирующего течения ХСН, индуцированной антрациклинами. Впервые изучены фармакогенетические особенности эффективности  $\beta$ -адреноблокатора карведилола и ингибитора АПФ эналаприла при вторичной профилактике ХСН, индуцированной антрациклинами. Установлена взаимосвязь низкой эффективности терапии с носительством генотипа C/G гена ADRB1 (rs1801253) и генотипа A/A гена

ACE (rs4343). Получены данные, свидетельствующие о целесообразности включения триметазида в традиционные схемы лечения ХСН при неблагоприятном прогнозе ее течения.

В работе имеются и другие новые оригинальные и интересные для исследователей, актуальные для практической кардиологии и фундаментальной медицины научные факты и положения, которые могут лечь в основу дальнейших исследований, направленных на разработку патогенетической терапии ХСН, связанной с антрациклин-содержащим противоопухолевым лечением, и которые на данном этапе возможно использовать в кардиологической практике.

Исследование основано на результатах обследования достаточного по объему клинического материала (114 больных РМЖ, получивших антрациклины в составе схем полихимиотерапевтического лечения) с использованием современных диагностических и статистических методов анализа. Объем исследований, уровень их методического обеспечения высоки, соответствуют конкретно поставленной цели и задачам. Выводы диссертации убедительно аргументированы и, как следует из полученных данных, представлены в соответствующих разделах работы, в публикациях, логично обосновываются результатами собственных исследований.

Принципиальных замечаний по методическим подходам, решению поставленных задач, обоснованности выводов, практических рекомендаций, оформлению и содержанию представленного автореферата нет.

Таким образом, как следует из анализа автореферата, диссертация Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной задачи – изучению механизмов патогенеза, прогнозированию особенностей течения антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности и повышению эффективности ее лечения у больных раком молочной железы. Диссертационная работа полностью отвечает критериям и требованиям, предъявляемым ВАК РФ (п.9

«Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022, № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023, № 1786 от 26.10.2023, № 62 от 25.01.2024)), а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Старший научный сотрудник отдела амбулаторных,  
лечебно-диагностических технологий НИИ  
клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова»  
Минздрава России, к.м.н.

  
М.В.Виценя

Подпись кандидата медицинских наук Вицeni Марины Вячеславны  
«заверяю».

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии  
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии  
им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России,  
д.м.н, профессор



Ю.В.Жернакова

121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А. Федеральное  
государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова»  
Минздрава России. Тел.: +7 916 591 36 33 Email: [marinavitsenya@gmail.com](mailto:marinavitsenya@gmail.com)  
[info@cardioweb.ru](mailto:info@cardioweb.ru)

« 29 »  01  2025 г.