

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Сумина Алексея Николаевича на диссертационную работу 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 (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Диссертационное исследование Бобылевой Е.Т. посвящено актуальной проблеме долгосрочных последствий кардиотоксичности антрациклинов, ассоциированных с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) после химиотерапии.

В настоящее время остается неопровержимым тот факт, что онкологические заболевания по-прежнему занимают второе место среди причин по уровню смертности от неинфекционных причин. Первое место по праву принадлежит заболеваниям сердечно-сосудистой системы, смертность от которых ежегодно составляет порядка 31% случаев.

Тем не менее и лечение злокачественных опухолей также шагнуло далеко вперед и в настоящее время достигнут большой прогресс в лечении опухолевых заболеваний. Все большее количество пациентов с онкологической патологией имеют большую продолжительность жизни также заметно вырос и процент выживших после постановки диагноза. Во многом это связано с тем, что появившиеся за последние десятилетия препараты произвели настоящую революцию в лечении некоторых видов опухолевых заболеваний. Известно, что новые стратегии в терапии онкологической патологии направлены на специфические молекулярные структуры, участвующие в патогенезе заболевания.

Хотя из-за существенных успехов в области лечения опухолевых заболеваний улучшился прогноз и показатели выживаемости пациентов, не

может не огорчать тот факт, что наряду с этим также увеличилась заболеваемость и смертность пациентов из-за побочных эффектов терапии. Основным осложнением, возникающим в ходе лечения онкологических заболеваний, является развитие патологии миокарда. Как известно сердечная недостаточность, связанная с применением препаратов антрациклинового ряда, может возникнуть в ходе противоопухолевого лечения, так же спустя несколько лет после окончания лечения.

К сожалению, и по сей день антрациклин-индуцированная сердечная дисфункция кардиомиопатия является основным камнем преткновения лимитирующим применение противоопухолевой терапии. Во многом это обусловлено тем, точные механизмы, лежащие в основе патологий, остаются малоизученными, что осложняет применение патогенетической терапии. Это определяет необходимость дальнейших исследований по данному направлению в области кардиологии и патологической физиологии и определяет актуальность выбранного автором научного направления.

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации

Научная новизна диссертационной работы Е.Т. Бобылевой состоит в том, что в ходе исследования рассматриваются важные факторы патогенеза особенностей течения сердечной недостаточности, развившейся через 12 месяцев после окончания лечения рака молочной железы. Автором установлены новые патогенетические механизмы формирования патологии миокарда в ходе применения противоопухолевого лечения, роль генетических предикторов и плазменных биомаркеров, а также предложено патогенетическое обоснование применения новых подходов в лечении, диагностике и прогнозировании данной патологии.

Бобылевой Е.Т. впервые установлены генетические (носительство генотипов С/С гена *MMP-2* (rs243865), С/С гена *MMP-9* (rs3918242) С/Т гена *HIF1 α* (1772С>Т, rs11549465), С/Г гена *ADRB1* (rs1801253) и А/А гена *ACE* (rs4343)) и плазменные предикторы (повышенные уровни матриксных металлопротеиназ 2 и 9, растворимого ST2, и пониженные уровни тетранектина) персонифицированного высокого риска неблагоприятного

течения сердечной недостаточности после применения химио-лучевой терапии рака молочной железы. Результаты настоящего исследования позволили сделать существенный вклад как в изучение данной проблемы, так и в понимание лечения сердечно-сосудистых осложнений, лимитирующих применение препаратов антрациклинового ряда. Выявлена прямая зависимость между генетическими факторами, уровнем определенных биомаркеров в плазме крови и развитием патологии миокарда в течение года после завершения терапии.

В диссертационном исследовании впервые показало, что высокой диагностической значимостью неблагоприятного развития сердечной недостаточности (ХСН), вызванной антрациклинами, являются уровни матриксной металлопротеиназы-9 и тетранектина в плазме крови. Хотя ST2 и ММП-2 также коррелируют с неблагоприятным прогнозом, их предсказательная способность значительно ниже, чем у ММП-9 и тетранектина.

Впервые проанализировано влияние генетических факторов на эффективность стандартных методов лечения ХСН, вызванной антрациклинами. В частности, была изучена эффективность карведилола (β -адреноблокатор) и эналаприла (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, АПФ) у пациентов с различными генотипами. Полученные результаты позволили показать, что носители генотипа C/G гена ADRB1 (rs1801253), кодирующего β 1-адренорецептор, и генотипа A/A гена ACE (rs4343), отвечающего за синтез ангиотензинпревращающего фермента, демонстрируют низкую эффективность данной терапии. Это означает, что у этих пациентов наблюдается прогрессирование ХСН несмотря на прием карведилола и эналаприла. Такие данные подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению ХСН, учитывающего индивидуальные генетические особенности пациентов.

Определенную научную новизну содержат данные, касающиеся комбинации стандартной терапии, включающей назначение β -блокаторов и ингибиторов АПФ, с триметазидином, что позволяет значительно улучшить

клинико-функциональные показатели у пациентов с высоким риском развития тяжелых осложнений.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Работа ставит перед собой четкую и измеримую цель, такую как идентификация молекулярно-генетических факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиолучевой терапии рака молочной железы с использованием антрациклинов, и оптимизация стратегии вторичной профилактики ХСН. Для достижения этих целей были сформулированы конкретные задачи. Содержание диссертации соответствует цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы применением комплекса современных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой полученных результатов, с помощью современных методов.

Представленная работа выполнена на достаточном фактическом материале. В диссертации использован необходимый спектр современных методов исследований, позволивший решить поставленные задачи. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных статистических программ, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов диссертации.

Структура исследования и использованные методы позволяют заключить, что научные положения, сформулированные автором, обоснованы, а выводы исследования достоверны. Предлагаемые рекомендации логичны и закономерны.

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 36 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, получено 3 патента РФ на изобретение; зарегистрирована одна база данных, 15 тезисов в материалах международных и российских с международным участием конференций, 7 тезисов в материалах всероссийских конференций.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов и рекомендации по их использованию

Результаты работы Бобылевоё Е.Т. обладают высокой теоретической и практической значимостью. Полученные результаты существенно дополняют имеющиеся сведения об этиологии патогенезе развития патологии миокарда в ходе применения препаратов антрациклинового ряда. Расширены знания о взаимосвязях факторов сердечно-сосудистого риска, ST2, MMP-2, MMP-9, тетранектина с развитием сердечной недостаточности, дебют которой происходит спустя 12 месяцев после введения последней дозы цитостатика. Выполнена оценка генетических предикторов, что открывает возможность разработки методов прогнозирования и профилактики дисфункции миокарда и позволяют своевременно проводить профилактику и лечение заболевания.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о механизмах прогрессирования антрациклин-индуцированной ХСН, выявлении предикторов особенностей течения дисфункции сердца. Практическая значимость работы состоит в возможности раннего прогнозирования неблагоприятного течения ХСН у пациентов, ранее получающих антрациклиновую терапию, разработке персонализированных стратегий профилактики ХСН.

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, могут быть внедрены в научно-исследовательскую деятельность. Результаты исследования Е.Т. Бобылевой могут быть включены в учебный процесс студентов, ординаторов высших учебных заведений программы и факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов по дисциплинам «Кардиология», «Терапия», «Онкологи» и «Патологическая физиология», а также внедрены в практику медицинских учреждений на амбулаторным и стационаром этапах оказания медицинской помощи.

Общая характеристика диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТом и соответствует стандартам оформления научно-квалификационных работ.

Диссертация изложена на 165 страницах, содержит 29 таблиц и 10 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В введении чётко сформулированы актуальность работы, цели и задачи исследования, дана характеристика научной новизны, теоретической и практической значимости работы.

Обзор литературы, представленный во втором разделе, представляет собой всесторонний анализ отечественных и зарубежных публикаций. В нём подробно рассматриваются различные механизмы кардиотоксичности антрациклинов и лучевой терапии, существующие методы диагностики и профилактики ХСН, эффективность различных лекарственных препаратов в лечении ХСН. Особое внимание уделяется роли генетических факторов в развитии кардиотоксичности. Автор демонстрирует глубокое понимание предмета исследования, умело систематизируя обширный материал и избегая избыточной детализации, фокусируясь на наиболее значимых аспектах. Были использованы 286 источников, из которых 23 отечественных и 263 зарубежных источника, что подтверждает тщательность и глубину проведённого анализа.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны лабораторные, инструментальные методы исследования и методы статистического анализа. В работе использованы современные методики исследования, адекватные поставленным задачам. Проведена корректная статистическая обработка данных. Проведенный объем исследований позволяет получить ответы на поставленные задачи. В главе детально описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, методы сбора и обработки данных. Для анализа использовались современные молекулярно-генетические методы, а также инструментальные методы исследования, включающие эхокардиографию, электрокардиографию.

Применение передовых технологий гарантирует высокую достоверность полученных результатов.

Третья глава представляет подробный анализ полученных данных. Представлены результаты клинического обследования пациентов, динамика изменения ключевых параметров миокарда на протяжении 24 месяцев после включения пациенток в исследование. Проведен сравнительный анализ между группами пациентов с развитием и без развития симптомной дисфункции сердца, с благоприятным и неблагоприятным течением антрациклин-индуцированной ХСН.

В четвертой главе проводится всестороннее обсуждение полученных результатов, с учётом данных отечественных и зарубежных исследователей. Проводится сравнение собственных результатов с литературными данными, обсуждаются возможные объяснения полученных различий. Учитываются ограничения исследования и предлагаются направления для дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и соответствуют заявленным целям и задачам диссертации. Они аргументированы и подкреплены данными исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад Е.Т. Бобылевой состоял в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; динамическом обследовании пациентов по окончании химио-лучевой терапии РМЖ и отборе больных согласно критериям включения и исключения, в дальнейшем наблюдении за пациентами; формировании и заполнении баз данных, статистической обработке материала и его анализе; подготовке научных публикации и оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на международных и российских конгрессах.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет, однако в ходе изучения возникли несколько дискуссионных вопросов:

1. В диссертационной работе отмечается достаточное большое число женщин с развитием хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами, а также дальнейшее ее прогрессирование, несмотря на адекватное лечение ХСН. Насколько результаты авторы соотносятся с данными литературы по данному вопросу?

2. Диссертант включала пациентов в исследование через год после завершения курса химиотерапии. Означает ли, что предлагаемое автором генетическое тестирование и оценка биомаркеров необходимо проводить именно в этот срок после окончания курса химиотерапии? Известно, что кардиотоксичность на фоне терапии антрациклинами может развиваться в более ранние сроки, а более ранняя диагностика сердечной недостаточности у таких больных улучшает результаты лечения.

3. Хотелось бы уточнить, сколько больных было исключено из исследования по причине развития кардиотоксичности в контрольной группе и рецидива рака молочной железы в группах?

4. В таблице 13 в одной из групп -с генотипом Т/Т гена *MMP-9* (3918242) – отмечено через 24 месяца наблюдения статистически значимое повышение ФВЛЖ и снижение уровня NT-proBNP, и наоборот, снижение функциональной способности больных, проявлявшееся в значимом снижении дистанции ТШХ. Как диссертант может объяснить такую динамику изученных показателей в данной подгруппе?

Заключение

Диссертация Бобылевой Елены Таировны «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научно-практической задачи кардиологии и патологической физиологии - установление молекулярно-генетических механизмов прогрессирования антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности, развившейся через 12 месяцев после химио-лучевой терапии рака молочной железы, прогнозирование

неблагоприятного течения патологии и оптимизация вторичной профилактики развившейся дисфункции миокарда.

Актуальность темы исследования, научная новизна и теоретически-практическая значимость исследования позволяют признать, что работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Бобылева Елена Таировна заслуживает присвоения искомой степени кандидата наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент
доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией коморбидности
при сердечно-сосудистых заболеваниях
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации

А.Н. Сумин

«20» января 2025 года

650002, Кемеровская область, г. Кемерово, Бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6. Тел. +79039408668. Электронная почта: an_sumin@mail.ru

Ученый секретарь
федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ), к.м.н.



Казачинская Яна Владимировна