

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ
ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Давыдкин И.Л.

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости 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 (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

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

Диссертационная работа Е.Т. Бобылевой посвящена актуальному вопросу кардиологии и патологической физиологии – изучению механизмов и предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности, несмотря на проводимую терапию, и оптимизации вторичной профилактики развившейся сердечной дисфункции.

Как известно, антрациклины, такие как доксорубицин, играют ключевую роль в лечении многих онкологических заболеваний, являясь краеугольным камнем различных схем химиотерапии. Однако их применение сопряжено со значительным риском развития кардиотоксичности, проявляющейся в виде дисфункции миокарда. С увеличением продолжительности жизни пациентов после онкологического лечения, проблема антрациклин-индуцированной кардиомиопатии (АИКМП) становится все более актуальной. Субклиническое повреждение

кардиомиоцитов, вызванное антрациклинами, может варьировать от бессимптомной левожелудочковой дисфункции до симптоматической сердечной недостаточности (СН). Оба состояния потенциально могут привести к развитию необратимой кардиомиопатии. Важно отметить, что ранняя дисфункция миокарда, развивающаяся в первые 12 месяцев после лечения, часто обратима при своевременном вмешательстве. Однако поздняя дисфункция запускает каскад повреждений, приводящих к практически необратимым структурным и функциональным изменениям в сердце.

Митохондрии, энергетические станции клеток, являются основной мишенью для антрациклинов. Эти препараты нарушают работу дыхательной цепи митохондрий, увеличивают образование реактивных форм кислорода, повреждают митохондриальную ДНК и нарушают процессы аутофагии, ответственной за удаление поврежденных митохондрий. В результате развивается долгосрочная митохондриальная дисфункция, приводящая к энергетическому дефициту в кардиомиоцитах, что в свою очередь негативно влияет на сократительную способность миокарда. Кроме митохондриального повреждения, антрациклины вызывают и другие патологические процессы в кардиомиоцитах: оксидативный стресс (антрациклины способствуют образованию свободных радикалов, которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК); нарушение кальциевого гомеостаза (антрациклины влияют на транспорт кальция в кардиомиоцитах, что может привести к кальциевой перегрузке и активации протеаз, разрушающих клеточные структуры); активация апоптоза; фиброз миокарда; нарушение функции эндотелия (антрациклины могут повреждать эндотелий коронарных артерий, что приводит к нарушению вазорегуляции и ухудшению кровоснабжения миокарда).

Прогноз у пациентов с антрациклин-индуцированной дисфункцией миокарда зачастую менее благоприятный, чем у пациентов с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии или клапанной патологии. Это частично обусловлено тем, что

механизмы, лежащие в основе развития АИКМП, до конца не изучены, что затрудняет разработку эффективной патогенетической терапии. Учитывая рост числа пациентов, переживших злокачественное новообразование, детальное изучение патогенеза АИКМП и поиск новых методов профилактики и лечения этого осложнения приобретают особую важность.

Несмотря на значительный прогресс в области кардиоонкологии за последнее десятилетие, поиск эффективных кардиопротекторных стратегий продолжается. В настоящее время исследуются различные подходы, включая использование антиоксидантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторов, статинов, препаратов, улучшающих метаболизм миокарда. В связи с этим актуальность научно-исследовательских работ, направленных на изучение возможности повышения прогноза у пациентов с сердечной дисфункцией, развившейся после химио-лучевой терапии злокачественных новообразований, путем изучения механизмов заболевания не вызывает сомнения, а диссертационное исследование Е.Т. Бобылевой можно считать актуальной и приоритетной.

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации

Результаты, полученные Е.Т. Бобылевой в ходе выполнения научного исследования, а также сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обладают высокой степенью научной новизны и имеют очевидную практическую и теоретическую значимость.

На основе современных молекулярно-генетических исследований автором была разработана новая стратегия персонифицированного прогнозирования развития и прогрессирования дисфункции миокарда, которая возникает у женщин после завершения химио-лучевой терапии рака молочной железы, особенно при использовании антрациклинов. Эта стратегия направлена на женщин, не имеющих предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет более точно оценивать риски и прогнозировать возможные осложнения.

В ходе исследования впервые был проведен комплексный анализ, который сосредоточился на изучении полиморфных вариантов нескольких ключевых генов, а именно ангиотензинпревращающего фермента (ACE), β 1-адренорецептора (ADRB1), матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (ММП-2 и ММП-9), а также фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF1 α). Эти гены играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы и могут влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительно исследовались плазменные биомаркеры, такие как ST2, тетранектин и ММП-2 и -9, которые могут служить индикаторами прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), индуцированной антрациклинами.

В ходе анализа впервые было установлено, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 имеют значительное влияние на прогрессирование антрациклин-индуцированной ХСН. Это открытие имеет важное значение, так как позволяет выделить эти молекулы как потенциальные биомаркеры для раннего выявления и мониторинга состояния пациентов. Кроме того, было продемонстрировано, что полиморфные варианты генов ММП-2 (rs243865) и ММП-9 (rs3918242) ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН у женщин, прошедших курс терапии антрациклинами. Эти генетические варианты могут служить предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений, что открывает новые горизонты для персонализированного подхода в лечении и профилактике. Важно отметить, что данные полиморфизмы имеют корреляцию с уровнями соответствующих биомаркеров в плазме, что подчеркивает их значимость как факторов риска прогрессирования антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда. Эти данные могут помочь в разработке более целенаправленных и эффективных методов лечения, а также в создании индивидуализированных планов наблюдения за пациентами.

Исследование также впервые позволило установить, что тетранектин и ST2 играют важную роль в прогрессировании антрациклин-индуцированной ХСН. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания наблюдаются

повышенные уровни растворимого ST2 и пониженные уровни тетранектина в плазме крови. Эти изменения могут быть использованы в качестве дополнительных биомаркеров для оценки состояния пациентов и прогноза их заболевания.

Впервые было показано, что носительство определенных генотипов, таких как С/С гена MMP-2 (rs243865) и С/С гена MMP-9 (rs3918242), а также С/Т генотипа MMP-9, связано с более тяжелым течением ХСН после терапии антрациклинами. Эти данные подчеркивает важность генетического тестирования для выявления пациентов, находящихся в группе риска, что может помочь в выборе более безопасных и эффективных методов лечения.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Е.Т. Бобылевой выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных и рекомендуемых методов исследования, обеспечивающих высокую степень обоснованности установленных в работе результатов. В исследование включены 114 женщин через 12 месяцев после завершения химиотерапии по поводу рака молочной железы с развившейся ХСН. Контрольную группу (n=70) составили женщины, которые получали доксорубин в рамках химиотерапии, но у них не развилась ХСН через 12 месяцев после завершения применения антрациклина. Данный объем выборки достаточен для выполнения оставленных цели и задач. Длительность наблюдения за пациентами 24 месяца также достаточна, чтобы подтвердить результаты проспективного наблюдения. Достоверность выводов и практических рекомендаций основаны на использовании корректных методов статистической обработки данных

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

На основе многофакторного анализа этиологических и патогенетических факторов, способствующих развитию ХСН,

индуцированной химио-лучевой терапией с применением доксорубина, были получены новые данные, которые открывают широкие перспективы для разработки современных методов прогнозирования и патогенетической вторичной профилактики дисфункции миокарда. Эта дисфункция может развиваться уже через год после завершения лечения рака молочной железы. Исследования показали, что определенные молекулы, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП-2 и ММП-9), могут служить потенциальными мишенями для разработки патогенетической терапии. Эти ферменты играют важную роль в ремоделировании миокарда и могут оказывать влияние на течение ХСН. Мониторинг их концентраций в плазме крови, а также определение полиморфных вариантов генов, таких как HIF1 α (1772C>T, rs11549465), ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253), ACE (I/D, rs4343), MMP-2 (rs243865) и MMP-9 (rs3918242), позволяет выделить группы пациентов с неблагоприятным течением симптомной дисфункции миокарда. Это знание может быть использовано для осуществления более эффективных профилактических мероприятий. Перед назначением терапии карведилолом и эналаприлом целесообразно проводить персонифицированный фармакогенетический анализ. Это поможет выделить группу пациентов, менее чувствительных к данной терапии. Например, при выявлении носительства генотипа C/G гена ADRB1 (rs1801253) и генотипа A/A гена ACE (rs4343), где наблюдается низкая эффективность терапии карведилолом и эналаприлом, а также дальнейшее прогрессирование ХСН, может быть целесообразно назначить другие препараты из соответствующих групп β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Кроме того, важно отметить, что при неблагоприятном прогнозе течения ХСН, индуцированной антрациклинами, в схемы терапии следует включать дополнительные препараты, которые могут улучшить состояние пациентов. Это может быть, например, триметазидина, что может значительно улучшить прогноз у таких пациентов.

Результаты исследования Е.Т. Бобылевой подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших химио-лучевую терапию рака молочной железы. Это включает в себя как генетическое тестирование, так и мониторинг уровней биомаркеров, что позволит своевременно выявлять и корректировать возможные осложнения, связанные с дисфункцией миокарда. Применение таких подходов может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Полученные данные целесообразно рекомендовать к внедрению в кардиологическую практику медицинских учреждений и использовать в педагогическом процессе по специальностям «Кардиология», «Терапия», «Онкология», «Патологическая физиология».

Общая характеристика диссертации

Диссертация и автореферат наглядно и достаточно содержательно оформлены, согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, и соответствуют требованиям ГОСТа.

Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 165 страницах, содержит 29 таблиц и 10 рисунков состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список цитируемой литературы состоит из 23 отечественных и 263 зарубежных источников, посвященных эпидемиологии, этиологии, патогенезу, первичной и вторичной профилактики дисфункции миокарда, развившейся на фоне химио-лучевой терапии злокачественных новообразований.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель, основные задачи исследования, научная новизна,

практическая и теоретическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы по теме диссертационного исследования, отражены особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза дисфункции миокарда, развившейся на фоне химио-лучевой терапии злокачественных новообразований с акцентом на механизмы кардиотоксического действия антрациклинов. Описаны современные представления о генетических факторах риска антрациклин-индуцированной дисфункции сердца. Рассмотрены актуальные подходы к первичной и вторичной профилактике нарушений функций миокарда, развившихся на фоне химио-лучевой терапии.

В главе «Характеристика больных и методы исследования» отражена методология исследования. Приводится подробная характеристика клинического материала и использованных методов исследования.

В третьей главе диссертации представлено патогенетическое и прогностическое значения матриксных металлопротеиназ, тетранектина и растворимого у пациентов с антрациклин-индуцированной сердечной недостаточностью. Проанализирована роль полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9, HIF1 α , β 1-адренорецептора и ангиотензинпревращающего фермента как факторов риска неблагоприятного течения сердечной дисфункции, развившейся через 12 месяцев после окончания терапии рака молочной железы. Также представлен фармакогенетический анализ эффективности терапии карведилолом и эналаприлом хронической сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью полихимиотерапии, и проведена оценка эффективности триметазидина при данной патологии. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками.

В четвертой главе проведен анализ и обсуждение полученных оригинальных данных с привлечением сведений по изучаемой теме, представленных в современной научной литературе.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Публикации

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 (80% из Перечня рецензируемых научных изданий, относящихся к категориям К1 и К2), из них 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS / Scopus; 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.)

Личный вклад автора

Личное участие Е.Т. Бобылевой заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; динамическом обследовании пациентов по окончании химио-лучевой терапии рака молочной железы и отборе больных согласно критериям включения и исключения, в дальнейшем наблюдении за пациентами после включения в исследование; формировании базы данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах.

Замечания по диссертационной работе

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

1. Насколько методологически целесообразно было дополнительно рассматривать кардиотоксичность лучевой терапии при РМЖ, когда основной анализ был сосредоточен на эффекте антрациклинов? Ведь лучевая кардиотоксичность проявляется в более отдаленные сроки и связана, прежде всего, с ранним развитием атеросклероза коронарных артерий.
2. Согласно клиническим рекомендациям, основным методом оценки кардиотоксичности является оценка глобального стрейна ЛЖ. Выполнялась ли такая оценка в Вашем исследовании?

Заключение

Диссертация Бобылевой Елены Таировны «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является самостоятельной научно-квалификационной работой. В диссертации представлено новое решение актуальной научно-практической задачи по поиску новых молекулярно-генетических факторов прогрессирования сердечной дисфункции, развившейся у женщин после химио-лучевой терапии рака молочной железы, с возможностью стратификации риска неблагоприятного течения патологии и оптимизации вторичной профилактики, что имеет важное значение для кардиологии и патологической физиологии.

С учетом актуальности, научной новизны и практической значимости 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 по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), 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).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Е. Т. Бобылевой обсужден и утвержден на совместном заседании кафедр пропедевтической терапии с курсом кардиологии и госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №5, от 23 декабря 2024 года).

Отзыв составил:
Заведующий кафедрой пропедевтической
терапии с курсом кардиологии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Дупляков Дмитрий Викторович

Подпись д.м.н., профессора Дуплякова Дмитрия Викторовича

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Вячеславовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Сайт: <https://samsmu.ru/>
Телефон приемная ректора +7 (846) 374-10-01. Адрес электронной почты: info@samsmu.ru