

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор А.С. Созинов



2024г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Низамовой Динары Фаварисовны на тему: «Профибротические факторы и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно увеличивается. В настоящее время по эпидемиологическим данным ХСН отмечается у 1-2% взрослого населения развитых стран (Mc Donagh, 2021). В России распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет (Поляков Д.С., 2021). Одной из главной причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В ряде исследований было отмечено, что больные ХСН ишемического генеза имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти (Beiert Т., 2019), что объясняется различиями в структурно-функциональном состоянии миокарда левого желудочка (ЛЖ), развивающиеся после перенесенного инфаркта миокарда (Илов Н.Н., 2022). Фиброз миокарда является одним из основных патологических процессов,

происходящих при ремоделировании сердца (Драпкина О.М., 2021), характеризуется накоплением белков внеклеточного матрикса, включая коллагены, что приводит к изменению механических свойств сердечной ткани (Creemers E.E., 2011). В патогенезе развития фиброза и ремоделирования миокарда ЛЖ важная роль принадлежит нейрогуморальным факторам: активация ангиотензина II (АТ II), эндотелина-1 и альдостерона [Bing R., 2019]. Ангиотензин II индуцирует продукцию коллагена I типа и стимулирует вовлечение в процесс профиброгенных факторов роста: инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), трансформирующий фактор роста - β_1 (ТФР- β_1) и альдостерон (Neumans S., 2015).

В последние годы активно изучается взаимосвязь профибротических факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их участие в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и ХСН. Результаты этих исследований в основном получены в эксперименте, а данные клинических работ достаточно противоречивы и неоднозначны. В литературе представлены отдельные работы по оценке взаимосвязи маркеров фиброза миокарда с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в то время как исследования у пациентов ХСН – единичны (Дронова А.В., 2010).

Оценка взаимосвязи уровней профибротических факторов роста ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона с гемодинамическими показателями и уровнем натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН представляется актуальной и имеет важное значение в установлении вклада профибротических факторов в развитие процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов ХСН ишемического генеза.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

При оценке профибротических факторов роста и данных внутрисердечной гемодинамики, определении их взаимоотношений у пациентов с ХСН III-IV ФК с эксцентрической ГЛЖ, впервые определены новые данные, указывающие на значимое влияние профибротических ростовых факторов на ремоделирование и фиброзирование миокарда. Представлены новые результаты исследования, в которых показано, что выраженный дефицит ИФР-1, взаимосвязанный с гиперэкспрессией NT-proBNP и гемодинамическими нарушениями, зарегистрирован у больных ХСН III-IV ФК с эксцентрической ГЛЖ и дезадаптивным типом ремоделирования.

Новизной данного исследования является определение гиперэкспрессии профибротического фактора роста ТФР- β 1 и альдостерона у пациентов с тяжелой ХСН, которые отражают выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда, и наиболее значимы при ХСН III-IV ФК с эксцентрической ГЛЖ.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены в работе достаточным количеством клинического материала, необходимого для получения достоверных данных, хорошо продуманным дизайном исследования с четким определением критериев включения и исключения из исследования.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, использованы современные методы иммуноферментного анализа с оценкой профибротических факторов ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона и натрийуретических пептидов. Исследовано состояние внутрисердечной

гемодинамики с применением эхокардиографии для выявления процессов ремоделирования и определения типов геометрии ЛЖ.

Методы, использованные при выполнении диссертации, современны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, объем клинического материала достаточный для получения обоснованных выводов и формулирования практических рекомендаций.

Полученный клинический материал обработан с использованием современных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы, представляющие новые научные данные. Практические рекомендации обоснованы, информативны, значимы для практического здравоохранения, содержат конкретные предложения по использованию полученных данных.

Современные и информативные методы иммунологических, ультразвуковых, биохимических и клинико-инструментальных исследований, значительный объем клинического материала и проведенных исследований, адекватный анализ и полноценная статистическая обработка полученных данных обеспечивают достоверность положений, сформулированных в диссертации.

Все это позволяет сделать заключение о надежности и достоверности выводов и положений, вынесенных на защиту.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость для науки и практики основных результатов диссертационного исследования Низамовой Д.Ф. состоит в том, что впервые у пациентов ХСН ишемического генеза установлено влияние экспрессии профиброгенных факторов роста ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона на выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда на основе установления корреляционных связей профиброгенных факторов с гемодинамическими параметрами и уровнем натрийуретического пептида.

Автором установлено, что изменения содержания профиброгенных факторов роста ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона сопряжены с тяжестью течения заболевания и типами геометрии ЛЖ.

Высокую научную ценность и практическую значимость имеют результаты исследования, в которых установлено, что параметры профибротических факторов, тесно коррелирующие с выраженностью процессов ремоделирования ЛЖ, могут быть использованы в качестве дополнительных информативных критериев оценки тяжести течения ХСН.

Оценка содержания профибротических факторов: ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона, ассоциированных с развитием интерстициального фиброза в миокарде, может применяться для раннего выявления чрезмерного накопления коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы четко. Данные, полученные в ходе исследования, рекомендуется внедрять в практическую работу врачей терапевтов и кардиологов в амбулаторных и стационарных условиях.

В качестве практической рекомендации определено, что определение профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона) рекомендуется использовать для ранней диагностики фиброза миокарда при ХСН ишемического генеза. Кроме того, автором показано, что определение концентрации ИФР-1 у больных ХСН III-IV ФК является дополнительным фактором оценки тяжести течения ХСН и имеет прогностическое значение: низкий уровень ИФР-1 при высоких значениях натрийуретических пептидов, зарегистрированные при дестабилизации течения ХСН, свидетельствуют о декомпенсации ХСН и являются предиктором развития неблагоприятных исходов.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе кафедр кардиологического профиля.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 160 зарубежных и 81 отечественных источников. Работа изложена на 100 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками.

Во введении отражена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научные положения, выносимые на защиту, обоснована новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы содержит современные данные о патогенезе ХСН, об особенностях ремоделирования миокарда при ХСН. Представлена роль натрийуретических пептидов и профибротических факторов в развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда, указано на недостаточную изученность роли профиброгенных факторов роста в развитии ремоделирования миокарда при ХСН ишемической этиологии. Во II главе представлены материал и методы исследования, в III главе - особенности ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза. В IV главе указаны особенности изменений уровня профибротических факторов и натрийуретических пептидов у пациентов ХСН ишемического генеза и их корреляционные связи с гемодинамическими параметрами и уровнем натрийуретических пептидов при ХСН III-IV ФК. В V главе показана ассоциация профибротических факторов с типами геометрии ЛЖ у пациентов с ХСН II-IV ФК. В VI главе выявлены закономерности изменений профибротических факторов и процессов ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН ишемического

генеза. Выводы диссертации логичны, конкретны, вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Низамовой Динары Фаварисовны на тему «Профибротические факторы и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной кардиологии.

В исследовании Низамовой Динары Фаварисовны решена важная современная задача медицины – влияние профибротических факторов роста на фиброз и ремоделирование миокарда при ХСН ишемического генеза.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Низамовой Динары Фаварисовны на тему «Профибротические факторы и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденном Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168, от 20.03.2021г. № 426, от 26.09.2022г № 1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Диссертация Низамовой Динары Фаварисовны на тему «Профибротические факторы и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С.Зимницкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № _4/2024_ от «_29_» _апреля_2024 г.).

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С.Зимницкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский Университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
профессор, доктор медицинских наук,
специальность 3.1.20. Кардиология

Н.Р.Хасанов

«21» 05 2024 г.

Подпись профессора Хасанова Н.Р. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
(420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова, 49; Контактные телефоны: 8 (843) 236 06 52, kazangmu.ru)