

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей научным отделом клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Гапон Людмилы Ивановны по диссертации Низамовой Динары Фаварисовны на тему: «Профибротические факторы роста и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность выполненного исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Согласно последним эпидемиологическим данным, ХСН страдает 1-2% всего взрослого населения развитых стран (McDonagh T.A., 2021). По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН составила 7% в общей популяции (Терещенко С.Н., 2020). В Российской Федерации одной из основных причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (Терещенко С.Н., 2020). ХСН является неотъемлемым следствием ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В настоящее время изменились классические представления о патогенезе ремоделирования миокарда при ХСН. В процессе ремоделирования миокарда происходят гипертрофия миокарда ЛЖ, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов, воспаление и дифференцировка клеток-предшественников, изменяется структура кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса (Курбонов А.К., 2020; Vatseba M.O., 2023).

В развитии миокардиального фиброза центральная роль отводится ангиотензину II, который индуцирует продукцию коллагена I типа и стимулирует вовлечение в процесс профиброгенных факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), трансформирующий фактор роста- β_1 (ТФР- β_1), альдостерон. Активация гуморальных и профибротических

факторов (ИФР-1 и ТФР- β_1 , альдостерон) способствует пролиферации фибробластов и развитию дисбаланса в процессе синтеза и деградации коллагена с избыточным накоплением в интерстициальном пространстве (Печерина Т.Б., 2020). В эксперименте и отдельных клинических исследованиях показана взаимосвязь профибротических факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимых факторов риска, однако результаты этих исследований неоднозначны, а в ряде случаев противоречивы. Основным представителем профиброгенных факторов роста является ИФР-1, который секретируется в печени, кардиомиоцитах (КМЦ), гладкомышечных и эндотелиальных клетках (Ильющенко А.К., 2023). Клинические исследования, направленные на оценку процессов ремоделирования миокарда при ХСН и их взаимосвязи с уровнем ИФР-1 единичны (Дронова А.В., 2010). ТФР- β_1 является основным пептидным профибротическим фактором роста (Моисеева О.М., 2005). ТФР- β_1 принимает участие во всех многих процессах при развитии ХСН: гипертрофии миокарда, фиброзе, апоптозе КМЦ, воспалении и дифференцировке сердечных клеток-предшественников (Шепель Р.Н., 2020). В литературе представлены лишь отдельные и противоречивые работы, направленные на оценку взаимосвязи маркера фиброза миокарда – ТФР- β_1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН. Эти работы в основном выполнены в эксперименте и обосновывают необходимость дальнейших углубленных исследований. Альдостерон —гормон, синтезируемый преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II, присутствует в сосудистой стенке, сердце, головном мозге и жировой ткани, что обуславливает его эффекты (Мареев В.Ю., 2020).

В настоящее время отсутствуют клинические исследования по оценке роли профиброгенных факторов роста ИФР-1 и ТФР- β_1 , альдостерона в развитии процессов ремоделирования миокарда у пациентов ХСН ишемического генеза.

В связи с этим, диссертация Низамовой Динары Фаварисовны, посвященная оценке влияния профибротических факторов: ИФР-1 и ТФР- β_1 ,

альдостерона на процессы ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов ХСН ишемического генеза на основе определения взаимосвязи профибротических факторов с гемодинамическими параметрами и уровнем натрийуретических пептидов, представляется актуальной, имеет большую научно-практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на значительном объеме клинического материала, необходимого для получения достоверных данных, проведена с использованием комплекса современных клиническо-инструментальных, ультразвуковых, иммунологических и статистических методов исследования.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования.

Представлены результаты комплексного обследования 120 мужчин с ХСН ишемического генеза. Из них в I-ю группу вошли 40 пациентов с ХСН функциональный класс (ФК) II, во II-ю группу – 42 пациента с ХСН ФК II и в III группу - 38 мужчин с ХСН ФК IV. Контрольную группу составляли 25 здоровых мужчин.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, использованы современные диагностические подходы с применением эхокардиографии для оценки процессов ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Для изучения уровня профибротических факторов были определены уровни ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики и указывают на высокую степень научной достоверности.

Тема диссертации полностью соответствует выполненной работе, соответствует результатам исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые на основе комплексного исследования внутрисердечной гемодинамики и профибротических факторов у пациентов ХСН ишемического генеза, взаимоотношений ИФР-1, ТФР- β_1 и альдостерона с показателями гемодинамики, с уровнем натрийуретических пептидов, установлена зависимость уровня ИФР-1, ТФР- β_1 , альдостерона от типа геометрии ЛЖ. Получены новые данные, указывающие на существенный вклад профибротических факторов в развитие процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов ХСН.

Представлены новые данные об изменениях уровней профиброгенных факторов роста ИФР-1, ТФР- β_1 , альдостерона у пациентов ХСН, которые ассоциируются с ФК ХСН и отражают особенности ремоделирования ЛЖ. Показано, что у пациентов с ХСН IV ФК, преобладает эксцентрическая ГЛЖ и зарегистрирован подъем уровней ТФР- β_1 , альдостерона при дефиците ИФР-1.

Достаточный объем клинического материала, формирование однородных групп с четкими критериями включения и исключения, современный методический уровень исследования, корректная статистическая обработка материала обеспечили достоверность положений, сформулированных в диссертации.

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

Основные положения диссертации автором полностью отражены в автореферате и 27 публикациях, из них - 5 научных статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, а 2 работы опубликованы в рецензируемом журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», данные которого отражены в Scopus, Web of Science. Материалы диссертации представлены на Российских национальных конгрессах

кардиологов (Екатеринбург, 2019 г., Казань, 2020 г., Санкт-Петербург, 2021 г., Казань, 2022 г., Москва 2023 г.), и на III Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Уфа, 2018).

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Значимость для науки и практики основных итогов диссертационной работы Низамовой Д.Ф. определяется тем, что впервые у пациентов ХСН ишемического генеза на основе установленных корреляционных взаимоотношений уровня профиброгенных факторов роста ИФР-1, ТФР- β_1 , альдостерона с гемодинамическими показателями и уровнем натрийуретических пептидов показан вклад профибротических факторов в развитие процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов ХСН ишемического генеза.

Работа имеет практическую значимость и представляет важные результаты исследования, в которых установлено, что формирование эксцентрических типов ремоделирования у пациентов ХСН ХСН IV ФК характеризуется возрастанием уровня ТФР- β_1 , альдостерона при дефиците ИФР-1.

Высокую научную ценность и практическую значимость имеют результаты исследования, в которых показано, что параметры профибротических факторов, которые коррелируют с уровнем натрийуретических пептидов и параметрами гемодинамики, и могут быть применены в качестве дополнительных информативных критериев оценки тяжести течения ХСН.

Определение показателей профибротических факторов ИФР-1, ТФР- β_1 , альдостерона - как маркеров интерстициального фиброза в миокарде, может быть использовано для выявления чрезмерного накопления коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и идентификации фиброзной трансформации миокарда.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии и функциональной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации и практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Уфы

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, обоснована научная новизна и практическая значимость работы, логично выстроены научные положения, выносимые на защиту. Обзор литературы содержит современные данные о патогенезе ХСН. Подчеркнута важная роль профибротических факторов в развитии процессов ремоделирования и фибрирования миокарда, показано, что вклад профиброгенных факторов роста в развитие ХСН недостаточно изучен. Во II главе представлены материал и методы исследования, в III главе - особенности ремоделирования миокарда у пациентов ХСН II,III,IV функционального класса (ФК). В IV главе анализируются особенности изменений профибротических факторов и натрийуретических пептидов у пациентов ХСН в зависимости от ФК ХСН, корреляции ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона с гемодинамическими параметрами, с уровнем натрийуретических пептидов у пациентов ХСН III-IV ФК. V глава посвящена изучению взаимосвязей данных профибротических факторов с типами геометрии ЛЖ у пациентов ХСН ишемического генеза. Выявленные закономерности изменений профибротических факторов и

процессов ремоделирования миокарда у пациентов ХСН ишемического генеза широко обсуждены в VI главе. Выводы диссертации логичны, конкретны, вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации построены с учетом потребностей реальной клинической практики.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.20. Кардиология.

Таким образом, диссертационная работа Низамовой Д.Ф. представляет самостоятельное, завершенное научное исследование, в котором решены поставленные задачи согласно цели. Новизна полученных результатов и их практическая значимость не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Хотелось бы задать автору несколько уточняющих вопросов:

1. Как вы объясняете изменения уровня ИФР-1 у пациентов ХСН в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ?

2. Какие результаты вашего исследования были наиболее информативными?

Как видно из существа заданных вопросов, они не подрывают основополагающие положения диссертации, а носят лишь уточняющий характер.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле, составлен в соответствии с имеющимися требованиями, и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения

Таким образом, диссертационная работа Низамовой Динары Фаварисовны на тему: «Профибротические факторы роста и ремоделирование

миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза» является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной для кардиологии задачи по оценке вклада профибротических факторов в развитие процессов ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

По актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Низамовой Динары Фаварисовны на тему: «Профибротические факторы роста и ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 62 от 25 января 2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Гапон Людмила Ивановна,
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
профессор (3.1.20. Кардиология), заслуженный деятель
науки Российской Федерации, заведующий научным
отделом клинической кардиологии Тюменского
кардиологического научного центра — филиала
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
Телефон: +7(3452) 68-76-73
E-mail: gapon@infarkta.net
Факс: +7(3452) 20-53-49
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гапон Л.И. заверяю.
Ученый секретарь Тюменского кардиологического
научного центра – филиала Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук

03 мая 2024



Мартынова Е.А.