

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Елены Владимировны Маркеловой на диссертацию Атамась Ольги Владимировны «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.3 - Патологическая физиология

Актуальность темы исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается актуальной проблемой здравоохранения, характеризующейся растущей заболеваемостью и высокой смертностью населения. Анализ заболеваемости населения различными формами ИБС показывает, что самой распространённой нозологией является стабильная стенокардия.

По данным ВОЗ с 2000 года смертность от ИБС увеличилась в 4 раза и достигла 8,9 миллионов случаев в 2019 году. В РФ встречаемость ИБС (по данным Госкомстата от 1 января 2022 г.) составляет 5,2 % для всего взрослого населения. В структуре смертности ИБС составила 23,8% от всех причин смерти и 54,2% в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. При этом 15% от всех умерших составили люди трудоспособного возраста. Глобальное бремя ИБС значительно возросло с годами, что приводит к миллионам смертей в год и делает его ведущими расходами на здравоохранение и причиной смертности в развитых странах.

Высокая летальность обуславливает актуальность прогнозирования риска заболеваемости и осложнений у больных со стабильными формами ИБС с целью выбора правильной тактики лечения.

В последнее десятилетие появились научные данные о новых медиаторах, которые участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы, их уровень может служить предиктором повреждения при ИБС. Исследования нейротрофического фактора головного мозга BDNF, который способствует нейропротекции, нейрогенезу и нейропластичности, показали его участие в регуляции кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток, что может оказывать влияние на процессы связанные с ишемией и ангиогенезом. Клинические исследования показывают, что снижение уровней BDNF может

быть связано с ухудшением сердечно-сосудистой функции, тогда как активация BDNF/TrkB сигнального пути, напротив, может способствовать улучшению метаболической адаптации кардиомиоцитов и уменьшению воспалительных процессов. В связи с изложенным, диссертационное исследование О.В. Атамась, посвященное изучению роли нейротрофических факторов, в комплексе с анализом вклада классических биомаркеров, в патогенезе ИБС, является актуальным и открывает перспективы для разработки новых стратегий диагностики и лечения этого распространенного заболевания.

Научная новизна полученных результатов. Полученные результаты диссертационного исследования представляют несомненную новизну в медицинской науке. Автором проведена оценка уровней BDNF/TrkB во взаимосвязи со степенью поражения коронарных артерий, факторами кардиоваскулярного риска, системным воспалением, медиаторами, влияющими на ангиогенез, у больных стабильной ИБС. Впервые выявлено три варианта уровней BDNF/TrkB у больных стабильной ИБС. Автором показано, что активность сигнального пути BDNF/TrkB связана с тяжестью заболевания, некоторыми факторами риска (гиподинамия, тревожно-депрессивные состояния), уровнями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ИЛ-6. В работе убедительно доказано, что BDNF/TrkB – информативные маркеры, позволяющие идентифицировать степень выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС. Впервые установлено, что соотношение BDNF/VEGF отражает тяжесть поражения коронарных артерий и является предиктором прогрессирования ИБС.

В исследовании предложены новые диагностические подходы, которые углубляют понимание патогенеза ИБС у больных со стабильной стенокардией и позволяют использовать дополнительные диагностические критерии заболевания.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Полученные результаты дополняют имеющиеся сведения о

механизмах развития ИБС. Расширены знания о взаимосвязях факторов сердечно-сосудистого риска, цитокинового профиля, фактора роста эндотелия сосудов со степенью тяжести поражения коронарных артерий, оцененных с использованием ангиографической шкалы Gensini. Результаты диссертационного исследования выявили различные уровни активности BDNF/TrkB сигналинга у больных ИБС. Установлено, что нарушение передачи сигналов BDNF/TrkB приводит к прогрессированию атеросклероза. Полученные данные позволили определить диагностические и прогностические критерии для оценки степени тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС. Основные выводы исследования внедрены как в учебный процесс, так и практическое здравоохранение. Автором зарегистрировано две базы данных и разработан способ прогнозирования обструктивного и необструктивного коронарного атеросклероза, основанный на использовании индекса BDNF/VEGF (положительное решение на изобретение № 2024104255 от 20.02.2024).

Оценка структуры и содержания диссертации. Работа изложена в классическом стиле, грамотно структурирована, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Работа содержит 24 рисунка и 15 таблиц. Список библиографии включает 259 источников, в том числе 46 отечественных и 213 зарубежных авторов.

Во введении диссертационной работы убедительно представлена актуальность данной темы исследования степень ее разработанности, корректно сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе 7 подразделов, в которых раскрыты и детально проанализированы теоретические положения отечественных и зарубежных авторов по вопросам патофизиологии ишемической болезни, обсуждена роль нейротрофических факторов, в частности BDNF, в реализации защитно-

приспособительных механизмов и вклад в эти проекты BDNF/TrkB сигналинга.

Автор демонстрирует глубокое знание современной научной литературы, критически оценивая ведущие этиологические и патогенетические механизмы ИБС. В конце главы Атамась О.В. дает анализ степени разработанности проблемы, что легло в основу выдвинутой цели исследования. Обзор актуален и отражает современное состояние знаний в данной области. В качестве замечания – доля используемой литературы за последние 5 лет около 50%.

В работе использован комплекс методов исследования, которые позволили в полном объеме отразить достоверные результаты. Детальное описание изложено во второй главе «Материалы и методы».

Методически и методологически грамотно выстроен дизайн исследования. Разделение на три группы больных основано на количественной оценке коронарного атеросклероза с помощью шкалы Gensini. Дана полная характеристика пациентов, включенных в исследование, включая факторы риска. Достаточно полно представлено описание клинических, биохимических, иммунологических, инструментальных, а также статистических методов исследования.

В третьей главе «Оценка взаимосвязи между тяжестью коронарного атеросклероза и факторами риска, показателями воспаления, ангиогенеза у больных стабильной ИБС» дана ангиографическая характеристика больных, включенных в исследование. Проанализирована корреляция факторов сердечно-сосудистого риска, цитокинового статуса и уровня VEGF в зависимости от тяжести коронарного процесса.

Четвертая глава посвящена непосредственно исследованию нейротрофического фактора BDNF и рецептора TrkB. Автором выделено три варианта распределения BDNF/TrkB у больных стабильной ИБС. Дана оценка каждому варианту, изучены распределение по тяжести коронарного атеросклероза, преобладанию определенных кардиоваскулярных факторов,

состоянию цитокинового статуса и активности ангиогенеза, определяемого по уровню фактора VEGF. По результатам работы разработана математическая формула прогнозирования обструктивного и необструктивного атеросклероза.

Каждая глава заканчивается выводами, в соответствии с полученными результатами.

В пятой главе «Заключение» обобщены результаты работы, проведена сравнительная оценка с имеющимися научными данными мировой литературы.

В ходе исследования выявлен широкий диапазон содержания BDNF и TrkB в крови у больных стабильной ИБС. Существенный размах содержания BDNF в сыворотке крови человека отмечали и другие авторы. Для классификации обследуемых по числовым переменным BDNF и TrkB применялся кластерный анализ методом k-средних. В результате анализа у больных ИБС было выделено три кластера, определенные автором как варианты содержания в крови BDNF/TrkB. Первый вариант характеризовался нормальным уровнем BDNF и увеличением TrkB, второй вариант – снижением BDNF и повышением TrkB, третий вариант – увеличением BDNF и нормальным уровнем TrkB. Пациенты, вошедшие в эти кластеры, отличались по тяжести поражения КА, имеющимся у них факторам сердечно-сосудистого риска, проявлению системной воспалительной реакции и уровню VEGF. С учетом полученных данных о взаимосвязях между уровнями BDNF и TrkB у больных с различной степенью поражения КА и воспалением, содержанием VEGF, а также факторами кардиоваскулярного риска была проведена оценка диагностической значимости этих параметров. Установлено, что соотношение BDNF/VEGF имеет прогностическое значение. Корреляционные взаимосвязи показывали обратную умеренную связь с индексом GS. Установлено, что уровень индекса BDNF/VEGF понижается при увеличении тяжести коронарного атеросклероза.

На основании полученных данных была разработана схема вариантов BDNF и TrkB, которая отражает их взаимосвязь с различными

патогенетическими механизмами, а также продемонстрировано прогностическое значение индекса BDNF/VEGF у больных стабильной ИБС для оценки степени тяжести поражения коронарного русла.

Изложение результатов исследования и их обсуждение четко структурировано и последовательно. Диссертант оценивает полученные результаты в сопоставлении с данными других исследователей, опубликованных в открытой печати, проводит анализ и обсуждает предполагаемые механизмы обнаруженных изменений. Противоречий по полученным данным выявлено не было. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют целям и задачам работы.

Достоверность полученных результатов. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. Используемые современные методики сбора и обработки информации статистическими программами повышают достоверность полученных результатов. Работа построена на хорошо представленном теоретическом материале и согласуется с опубликованными экспериментальными данными. При выполнении исследования использовались клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования согласно стандартам обследования больных со стабильной ИБС.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Результаты диссертационного исследования отражены в опубликованных 16 научных работах, в том числе 7 статей в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, из которых 5 в журналах, индексируемых в международных базах «Web of science» и «Scopus». Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных. Подана 1 заявка на изобретение.

Основные материалы и положения диссертационного исследования представлены автором на международных и национальных форумах, конгрессах. Представленные к защите результаты исследования, несомненно, являются подлинными и оригинальными, личный вклад автора диссертации вопросов не вызывает.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ходе анализа работы возникли следующие вопросы уточняющего характера:

- 1) Какое преимущество выбранной Вами шкалы Gensini для количественной оценки коронарного атеросклероза?
- 2) Какие механизмы изменений ИЛ-6 связаны с уровнем BDNF у больных ИБС?
- 3) В работе показана связь BDNF/TrkB с гиподинамией, тревожно-депрессивным состоянием. Как BDNF/TrkB связан с другими факторами риска ИБС (например, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение)?
- 4) Автор на рисунке 24 представила варианты BDNF/TrkB сигналинга. Прошу уточнить какую теорию патогенеза ИБС вы подтверждаете или модернизируете?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Атамась О.В. «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – дано патогенетическое обоснование BDNF/TrkB сигналинга в механизмах ангиогенеза и системного воспаления у больных с различной степенью тяжести коронарного атеросклероза, имеющей важное значение для патологической физиологии.

Учитывая актуальность, научную новизну, объем выполненного исследования, теоретическую и практическую значимость полученных

результатов и выводов, работа полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней...» утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024г.), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Маркелова Елена Владимировна

« 11 » ноября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)

Адрес: 690002, Россия, Приморский край, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

Телефон: 8(423) 245-07-00; 8(423) 242-97-78

Электронная почта:

markelova.ev@tgmu.ru,

Сайт <http://tgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Е.В. Маркеловой заверяю

