

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шилова Сергея Николаевича, на диссертационную работу Атамась Ольги Владимировны «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, на соискание ученой степени доктора наук 99.0.062.02 (Д 999.199.02) при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности в большинстве стран мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 18 миллиона в год, и ожидается, что к 2030 году это число увеличится до 24 миллионов.

В последние десятилетия возрос интерес к изучению важных биомаркеров для оценки предрасположенности и характера течения сердечно-сосудистых заболеваний. Среди нескольких предложенных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний в литературе значимое внимание уделяется оценке роли нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который отвечает за дифференцировку, созревание и выживание нейронов в нервной системе, а также за процессы регенерации, регуляцию и ремоделирование синапсов посредством своего высокоаффинного рецептора тропомиозин-рецепторной киназы В (TrkB). Исследования на животных показали, что экспрессия BDNF после инфаркта миокарда усиливается за счёт передачи сигналов от нейронов сердца, чтобы защитить миокард от ишемического повреждения и, таким образом, оказать протективное действие на сердце.

Мозг и сердце характеризуются сложными взаимосвязями, в которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, вегетативная нервная система или системное воспаление, связывают нарушения центральной нервной системы и сердечную дисфункцию.

BDNF может играть важную роль в объяснении взаимосвязи между мозгом и сердцем, поскольку он участвует в ряде функций мозга в гиппокампе,

коре головного мозга, миндалевидном теле, полосатом теле и гипоталамусе, а также в ряде функций сердечно-сосудистой системы, учитывая, что циркулирующий BDNF способствует ангиогенезу, и экспрессируется в клетках сердечно-сосудистой системы. Снижение уровня BDNF в крови может вызывать дисфункцию эндотелия и сосудов, а также атеросклероз из-за повышенного окислительного стресса и воспаления.

На сегодняшний день несколько исследований и обзоров показали, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто наблюдаются изменения в уровне BDNF, и что определённые генотипы BDNF (например, Val66Met) часто встречаются у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако значительное количество исследований, в которых сообщается о связи между BDNF и сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются гетерогенными из-за выборки пациентов, дизайна (например, времени обнаружения при измерении BDNF) и характеристик пациентов (например, возраста или тяжести ССЗ) не позволяют оценить точную роль BDNF в патогенезе ССЗ, особенно в контексте их профилактики и лечения.

В связи с этим актуальность темы диссертационного исследования Атамась О.В. по изучению BDNF/TrkB сигнального пути в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнений.

Научная новизна основных выводов и результатов

Автором получены новые знания о механизмах BDNF/TrkB сигнальных путей в патогенезе ИБС. Впервые проведена оценка различных вариантов BDNF/TrkB сигналинга у больных стабильной ИБС. Установлено, что BDNF и тирозинкиназный рецептор B (TrkB) играют протективную роль в патогенезе ИБС.

Исследование впервые выявило три уникальных варианта сигнального пути BDNF/TrkB у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Эти варианты, характеризующиеся различным соотношением нейротрофического фактора головного мозга и его рецептора TrkB, оказались тесно связаны с тяжестью коронарного атеросклероза (КА) и рядом ключевых факторов риска ССЗ. Полученные результаты существенно расширяют наше понимание патогенеза ИБС и открывают новые перспективы в разработке персонализированных методов диагностики и прогнозирования.

У пациентов с ИБС без обструктивного или с умеренным обструктивным поражением коронарных артерий наблюдается вариант активации BDNF/TrkB сигналинга, характеризующийся нормальным уровнем BDNF и повышенным уровнем рецептора TrkB. Повышенная концентрация

TrkB в данном случае играет защитную роль, обеспечивая ангиопротекторный эффект.

В противоположность этому, у пациентов с тяжелым обструктивным поражением КА были выявлены два различных варианта активации BDNF/TrkB сигнального пути. Первый вариант характеризуется низким уровнем BDNF и одновременно повышенным уровнем TrkB. Этот вариант сопровождается низким уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и повышенным уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-6, что свидетельствует о выраженной активации воспалительных процессов в стенке сосудов и развитии хронического воспаления, являющегося ключевым фактором прогрессирования атеросклероза. Второй вариант, обнаруженный у пациентов с тяжелым КА, характеризуется повышенным уровнем BDNF при нормальном уровне TrkB. В данном контексте повышенный BDNF может быть следствием попытки организма компенсировать тяжелое поражение сосудов, активируя ангиогенез, что подтверждается повышенным уровнем VEGF при данном варианте активации BDNF/TrkB сигнального пути.

Впервые проведенное исследование показало высокую диагностическую ценность индекса BDNF/VEGF для оценки тяжести коронарного атеросклероза. Этот индекс, представляющий собой соотношение уровней BDNF и VEGF в крови, позволяет объективно оценить степень повреждения коронарных артерий и предсказывать дальнейшее течение заболевания. Разработанный на основе этого индекса метод диагностики открывает новые возможности для ранней диагностики тяжелых форм ИБС и своевременного назначения эффективной терапии, направленной на уменьшение риска развития осложнений.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций

Результаты работы основаны на изучении достаточного объема данных. Основную группу составили 99 пациентов со стабильной ИБС, отобранные в соответствии с критериями из 998 пациентов с ИБС, которым была проведена коронароангиография (КАГ). Методический уровень проведенного диссертационного исследования, а также степень доказательности весьма высоки и не вызывают сомнений. Используются клинические, инструментальные, лабораторные методы обследования, соответствующие поставленным задачам. Основные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Полученные автором результаты свидетельствуют, что диссертационная работа имеет несомненную новизну и практическую значимость.

Значимость для науки и практики диссертационной работы

Результаты работы Атамась О.В. обладают высокой теоретической и практической значимостью. Полученные результаты существенно дополняют имеющиеся сведения о патогенезе ИБС. Расширены знания о взаимосвязях факторов сердечно-сосудистого риска, цитокинового профиля, фактора роста эндотелия сосудов во со степенью тяжести поражения коронарных артерий, оцененных с использованием ангиографической шкалы Gensini.

Впервые проведена оценка различных вариантов BDNF/TrkB сигналинга у больных стабильной ИБС. Доказано, что определение количественного содержания BDNF, TrkB и VEGF в сыворотке крови является информативным методом диагностики при коронарном атеросклерозе, который позволил автору разработать способ прогнозирования ранней диагностики ИБС, что позволяет своевременно проводить профилактику и лечение заболевания.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа Атамась О.В. оформлена в соответствии с общепринятыми правилами, изложена на 131 странице, иллюстрирована 24 рисунками и 15 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав, посвященных собственным исследованиям, заключению, выводам, практическим рекомендациям, перспективам дальнейшей разработке темы, списку сокращений и литературы. Список литературы включает 259 источников, 46 отечественных и 213 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цели и задачи исследования, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы показано современное представление о патогенезе ИБС и создается предпосылка о необходимости расширения знаний о развитии и прогрессировании заболевания. Предлагается к рассмотрению нейротрофические механизмы патогенеза ИБС с научными доказательствами последних несколько лет.

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.

Данные собственных результатов изложены в двух последующих главах. В 3 главе проведена оценка факторов риска, показателями цитокинов

и уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF у больных с различной тяжестью поражения коронарных артерий, оцененной с использованием шкалы Gensini. В 4 главе показано изменения BDNF/TrkB сигналинга с прогрессированием заболевания, с учетом встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, цитокинового статуса и основного фактора ангиогенеза при ИБС, фактора VEGF. В главе «Заключение» автор анализирует результаты в сопоставлении с данными отечественной и зарубежной литературы последних лет. Выводы работы отражают суть полученных результатов. Сформулированные в диссертации выводы логически вытекают из полученных результатов. На основании полученных данных автором разработана схема вариантов BDNF/TrkB сигналинга у больных ИБС с различной тяжестью коронарного атеросклероза. Список сокращений сформирован по алфавиту и включает все используемые аббревиатуры.

Полнота изложений основных результатов работы в научной печати. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 5 публикаций в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of science и Scopus, 1 пособие для врачей. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Результаты диссертации были представлены на региональных, Российских и международных конгрессах, форумах и конференциях.

Замечания и вопросы по диссертации. По результатам диссертационной работы существенных замечаний нет.

В порядке обсуждения необходимо отметить ограничение исследования. Так, в методологии указано, что диссертационное исследование являлось проспективным. Также в 3-м выводе подчеркивается, что увеличение на 33,8% содержания в крови фактора роста эндотелия сосудов при тяжелом поражении коронарных артерий, свидетельствовало о нестабильности атеросклеротических бляшек. В практической рекомендации №3 указано, что показатели индекса BDNF/VEGF у больных ИБС рекомендовано использовать для прогностической оценки стратификации индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений, определить дальнейшую тактику обследования и лечения, а также оценить эффективность как терапевтического, так и хирургического лечения у больных стабильной ИБС. Но исследование не являлось проспективным, поэтому данные заключения являются косвенными на основании понимания особенностей течения ИБС в зависимости от степени окклюзии коронарных артерий и количества

пораженных сосудов, а также роли VEGF в патогенезе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки.

В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Оказывает ли влияние BDNF/TrkB сигналинг на метаболизм липидов у больных ИБС? Оказывал ли влияние прием статинов на BDNF/TrkB сигналинг?
2. Какие возможные механизмы BDNF/TrkB контроля воспаления при коронарном атеросклерозе?
3. По данным литературы показано, что физиологический уровень BDNF с возрастом постепенно снижается. Была ли в исследовании взаимосвязь уровня BDNF с возрастом пациентов?
4. В заключении указано что у ИБС и депрессии существует единый патогенетический механизм. В чем заключается данный единый патогенетический механизм? Можно ли в данном случае говорить о «порочном круге» патогенеза?
5. Период полураспада циркулирующего BDNF по данным литературы составляет менее 10 минут. Также такие факторы как гипоксический стресс, пребывание на солнце и сезонность, физическая активность, периодическое голодание или строгое ограничение калорий, а также кетогенная диета (с высоким содержанием белка, жиров и низким содержанием углеводов), влияют на высвобождение BDNF. Одинаковые ли были условия для всех пациентов при взятии крови для дальнейшего исследования уровня BDNF?

Заключение

Представленная на официальный отзыв диссертационной работы Атамась Ольги Владимировны «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, результаты которой обеспечивают решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для современной патологической физиологии, а именно - для понимания роли нейротрофических механизмов в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненного исследования, степени достоверности полученных результатов и выводов, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ №62 от 25.01.2024 г.), а сам автор

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры патологической
физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Шилов Сергей
Николаевич

12 ноября 2024 г.

Адрес: 630091, Российская Федерация, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52.
E-mail: cardio@snsnilov.ru, сайт: <https://ngmu.ru>

