

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
e-mail: office@ssmu.ru  
http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

21.11.2024 № 41  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Ректор  
д-р мед.

Е.С. Куликов

2024 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Атамась Ольга Владимировны на тему: «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертации

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), эта патология представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с ее высокой распространенностью и смертностью. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2000 г. смертность от ИБС увеличилась в 4 раза. Рост заболеваемости ИБС свидетельствует, с одной стороны, об улучшении диагностики, а с другой, о наличии важной проблемы, связанной с постоянно увеличивающимся числом пациентов с данным заболеванием.

ИБС является многофакторным заболеванием. Несмотря на прогресс в изучении развития и течения заболевания, его патогенез, объясняющий многообразие форм ИБС, до конца не изучен. В настоящее время существует

повышенный интерес к выявлению новых патогенетических механизмов и поиск новых маркеров своевременной диагностики данного заболевания. За последние десятилетие в литературе появились данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе ИБС. Активно изучается нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), один из самых распространённых нейротрофинов, который проявляет защитные свойства при ишемии миокарда, и может индуцировать ангиогенез при коронарном атеросклерозе. Несомненно, изучение BDNF/TrkB сигналинга при ИБС имеет важное теоретическое и практическое значение, позволяет расширить представление о патогенезе и прогнозировать течение заболевания.

### **Связь диссертационного исследования с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Исследование выполнено в рамках плановой НИР Владивостокского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ «Патогенетические механизмы заболеваний респираторной системы и коморбидных состояний» (№ АААА-А19-119100290026-5) на базе Медицинского центра ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (г. Владивосток).

### **Новизна исследования, полученных выводов и значимость рекомендаций, сформированных в диссертации**

Полученные автором результаты диссертационного исследования отличаются несомненной новизной. В работе впервые доказано, что у больных стабильной стенокардией напряжения диагностируются три варианта BDNF/TrkB-сигналинга. Установлено, что направление оси BDNF/TrkB связано с тяжестью поражения коронарных артерий и такими факторами риска как тревожно-депрессивные расстройства и гиподинамия, а также иммуновоспалительными процессами и ангиогенезом.

Автором впервые установлено, что у больных ИБС с начальными и умеренными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, при нормальном содержании BDNF в крови, наблюдаются повышенные уровни экспрессии рецепторов TrkB, которые играют защитную роль в поддержании

целостности сосудистого эндотелия. Кроме того, получена новая информация о том, что у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом реализуются два различных варианта активации BDNF/TrkB сигналинга. В одном варианте низкий уровень BDNF и повышенный уровень TrkB связаны с низким содержанием VEGF и повышенным IL-6, что свидетельствует об активации системного воспаления. В другом – увеличения уровня BDNF при нормальных показателях TrkB связано с повышенным содержанием VEGF в крови, указывая на активацию ангиогенеза и/или на нестабильность атеросклеротической бляшки, что может быть предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что концентрация TNF в крови повышается только при обструктивном атеросклерозе коронарных артерий, а IL-6 – только при тяжелой обструкции.

В работе доказана диагностическая значимость индекса BDNF/VEGF у больных ИБС. Разработан метод диагностики обструктивного коронарного атеросклероза, основанный на анализе соотношения BDNF/VEGF в крови, а также тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза, основанный на анализе концентрации IL -6 в крови.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Теоретическая значимость работы состоит в раскрытии нейротрофических механизмов в патогенезе стабильной ИБС. Выявлено, что активация BDNF/TrkB сигналинга, участвующего в регуляции ангиогенеза, стимулирует продукцию VEGF, уменьшает воспаление и способствует выживанию эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов при ишемии миокарда. Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий связано с нарушением передачи сигналов BDNF/TrkB.

Практическую значимость имеет разработанная модель с включением индекса BDNF/VEGF крови в критерии неинвазивной диагностики необструктивного и обструктивного коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС (Заявка на изобретение «Способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца» (заявка от 20.02.2024

№2024104255), а также концентрации IL-6 в крови для дифференциальной диагностики умеренного и тяжелого обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Атамась О.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой полностью достигнута поставленная цель и задачи исследования.

Диссертация изложена по традиционной схеме на 131 страницах и состоит из введения, пяти глав, две из которых посвящены результатам собственных наблюдений, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка цитируемой литературы. Работа содержит 24 рисунка и 15 таблиц. Список литературы включает 259 источников, из них 46 отечественных и 213 зарубежных авторов. Обращает на себя внимание необычное структурирование диссертации: главы 3 и 4 являются результатами исследования, а обсуждение находится в главе 5, которая озаглавлена как «Заключение».

Все разделы характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации аргументированы, конкретны и полностью соответствуют фактическому материалу. Объем исследований, методологический уровень работы соответствует поставленным задачам, которые объективно следуют из современного состояния научной проблемы.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, перечень поставленных задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, отражены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором достаточно полно изложены представления о современном взгляде на патогенез ИБС. Раскрываются новые направления в этой области, в частности роль сигнального пути BDNF/TrkB в защите миокарда при обструктивном коронарном

атеросклерозе. Подробно описываются эффекты BDNF/TrkB сигналинга в регуляции ангиогенеза у больных ИБС. Стоит отметить, что использование нейротрофических факторов в прогностической оценке тяжести атеросклероза коронарных артерий ранее не проводилось, что и послужило основанием для проведенного исследования.

В второй главе детально описаны группы обследованных лиц, критерии включения и исключения их из исследования, а также методы анализа, включая статистические.

В третьей и четвертой главах наглядно представлены результаты собственных исследований. Каждая из представленных глав хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками и завершается обоснованным заключением.

В пятой главе «Заключение» проведено обсуждение результатов исследований и сопоставление их с данными отечественной и зарубежной. Данный раздел содержит оригинальную схему стратификации риска ИБС на основе полученных автором данных, что наглядно демонстрирует соответствие темы исследования специальности «патологическая физиология» и вклад автора в изучаемую проблему.

Выводы диссертационного исследования убедительно аргументированы, представлены в соответствующих её разделах, печатных изданиях рекомендованных ВАК РФ и автореферате.

Работа характеризуется логичным и последовательным изложением материала, аккуратным оформлением, академичностью и лаконичностью текста. Привлекает внимание разнообразие методов статистического анализа данных, включая методы многомерной статистики, что позволило автору извлечь важную информацию об изучаемых механизмах и аргументированно доказать выводы и положения диссертации. Автореферат достаточно полно отражает использованные в работе материалы и методы, полученные результаты и сформулированные на их

основании заключения. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями.

### **Полнота изложения результатов диссертаций в опубликованных работах**

Результаты исследования достаточно полно представлены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 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. На основании результатов исследования разработан способ неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца и оформлена заявка на получение патента.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для практического применения врачами кардиологами, терапевтами амбулаторного и стационарного звена, а также при обучении врачей, ординаторов и аспирантов по специальности «Патологическая физиология» и «Кардиология», а также в образовательных курсах по повышению квалификации данных специалистов.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практику Медицинского комплекса и Университетской поликлиники ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ, включены в учебный процесс подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре Владивостокского филиала ДНЦ ФПД - НИИМКВЛ. По материалам диссертации разработано пособие для врачей практического здравоохранения «Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его диагностическое значение при ишемической болезни сердца».

## Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к структуре, формулировке цели, задач, количеству и качеству анализируемого клинического материала, трактовке результатов и выводов диссертации нет. Работа носит законченный характер и представляет собой комплексное исследование. Однако имеется несколько замечаний и вопросов.

Непринципиальные замечания дискуссионного характера:

1. Проведенные исследования в диссертации несколько шире, чем название ее темы.
2. Согласно дизайну исследования (одномоментное наблюдательное случай-контроль), правильнее говорить о диагностическом значении выявленных изменений, а не о прогностическом.
3. Хотелось бы видеть более точную формулировку положения 1, отражающую научную новизну исследования, заключающуюся в том, что: «степень тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий ассоциирована с различной комбинацией индивидуальных факторов риска ИБС».
4. В практические рекомендации п.3 следовало бы добавить величину точки отсечения для BDNF/TrkB, а также аналогичную информацию по IL-6 (согласно результатам ROC-анализа для обоих показателей).

Вопросы:

- 1) У больных с тяжелым поражением коронарных артерий выявлено два противоположных BDNF/TrkB сигналинга, что на Ваш взгляд оказывает наибольшее влияние на уровень BDNF в этих случаях?
- 2) Какие фармакологические препараты могут быть эффективными для увеличения активности BDNF/TrkB сигналинга у пациентов ИБС?
- 3) Каково происхождение рецептора TrkB в крови и способность его именно растворимой формы активировать клетки?
- 4) Каковы механизмы увеличения концентрации рецепторов TrkB в крови при ИБС и значение этого феномена (положительное/отрицательное)?

## Заключение

Диссертационная работа Атамась Ольги Владимировны «Значение BDNF/TrkB сигналинга в патогенезе ишемической болезни сердца» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Антоноук Марины Владимировны, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи в области изучения влияния нейротрофических механизмов в условиях гипоксии миокарда и системного воспалительного ответа у больных стабильной ИБС, а также разработаны предикторы, указывающие на неблагоприятный прогноз у больных ИБС, что имеет важное значение для развития таких научных направлений в медицине как патологическая физиология и смежных специальностей. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Атамась Ольги Владимировны полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, установленным п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842. (ред. от 25.01.2024 г.), а сам автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии протокол № 19 от 11 11 2024 г.

Профессор кафедры патофизиологии   
Доктор медицинских наук, доцент  Чумакова Светлана Петровна

Адрес: 634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2  
Телефон 8 (3822) 909-823; e-mail [office@ssmu.ru](mailto:office@ssmu.ru); Web-сайт <https://ssmu.ru>

