

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой
поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и
медицинской биохимии федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Ярославский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации Баранова Андрея
Анатольевича на диссертацию Колесниковой Елены Викторовны на
тему: «Роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в
диагностике, оценке степени тяжести и динамическом контроле
пациентов с хронической сердечной недостаточностью»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения вследствие выраженного социально-экономического ущерба, причиняемого данной патологией. Являясь конечным этапом сердечно-сосудистого континуума, сердечная недостаточность значительно ухудшает прогноз пациента, приводя к инвалидизирующим последствиям. В виду этого раннее выявление ХСН, оптимальная терапия заболеваний, приводящих к ее развитию, контроль за течением коморбидной патологии, поддержание стабильного течения ХСН и профилактика декомпенсаций являются одними из наиболее приоритетных задач в сфере здравоохранения [ХСН, клинические рекомендации, МЗ РФ, 2024].

Диагностика ХСН включает выявление у пациента клинических признаков, проведение лабораторных и инструментальных методов обследования. В настоящее время основным лабораторным показателем ХСН является уровень мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Принимая во внимание возрастающую роль воспаления в развитии ХСН, продолжается активный поиск новых биомаркеров. Одним из последних исследований в этом направлении является изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК). Механизм повышения сцДНК при сердечно-

сосудистых заболеваниях связывают преимущественно с апоптотической гибелью кардиомиоцитов, в результате которой происходит массивный выход ДНК из клеток.

Изменение свободных нуклеотидов и белков теплового шока (шаперонов) в плазме крови является адаптационной реакцией на стрессовый агент, в связи с этим представляется интересным изучение данных молекул при различных заболеваниях, в частности при сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, дальнейший поиск и исследование диагностического и терапевтического потенциала маркеров системного повреждения тканей, безусловно, являются актуальными.

Научная новизна исследования, полученных результатов и их достоверность

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором диссертационной работы впервые доказана диагностическая значимость сцДНК в качестве дополнительного биомаркера ХСН, а также его корреляция с основными клинико-инструментальными показателями состояния больного (фракцией выброса левого желудочка, функциональным классом ХСН, стадией ХСН) и сопутствующей патологией (сахарным диабетом 2 типа). Впервые выявлены качественные и количественные изменения содержания свободных нуклеотидов в крови больных ХСН. Установлено положительное влияние эффективной медикаментозной терапии на уровни сцДНК и NT-proBNP, а также доказано ее влияние на нормализацию нуклеотидного профиля у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Результаты работы основаны на достаточном количестве обследованных больных, которым выполнено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование согласно требованиям современных клинических рекомендаций по ХСН. Для определения содержания сцДНК, свободных нуклеотидов и шапероноподобной активности в плазме крови использованы современные методические

подходы. Статистическая обработка полученных результатов выполнена общепризнанными методами параметрической и непараметрической статистики, с применением современного пакета программ Statistica SPSS 17. Все это, в целом, позволяет говорить о достоверности результатов, полученных автором.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни». Результаты проведенной работы соответствуют направлению исследований, конкретно пунктам 2 – 5 паспорта научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни».

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

Дизайн диссертационной работы соответствует одноцентровому, проспективному с элементами ретроспективного, клиническому исследованию, так как содержит определенные критерии, на основании которых формировалась выборка обследуемых и проводилось физикальное, лабораторное и инструментальное исследование, а также динамическое наблюдение. Объем выборки и собранный клинический материал достаточный. Методы обследования, обработки и анализа собранных данных подробно описаны в соответствующих разделах диссертации, что позволяет при необходимости воспроизвести ход работы и сопоставить данные.

Сформулированные в диссертации выводы логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования и соответствует поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы четко, представляют ценность для практического здравоохранения и учебного процесса. Результаты исследования доложены на 6 конференциях и конгрессах всероссийского и международного уровня. По теме исследования опубликовано 10 научных статей, из них 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (в том числе 1 - в журнале, индексируемом в международной базе цитирования Scopus) к публикации работ по научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Это свидетельствует о всестороннем освещении полученных результатов исследования и не оставляет сомнения в актуальности и научной новизне диссертационного исследования.

Теоретическая и практическая значимость

Уровень сцДНК в плазме крови можно использовать как объективный биоиндикатор тяжести структурных и функциональных нарушений при ХСН.

Выявленная способность сцДНК к динамическому изменению на фоне лечебных мероприятий может служить для оценки эффективности проводимой терапии.

Определение уровня свободных нуклеотидов у больных ХСН на фоне сахарного диабета 2 типа можно применять в качестве дополнительного маркера для наблюдения за данными пациентами.

Разработка и внедрение компьютерной программы по диспансерному наблюдению пациентов с ХСН (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023619860) позволила существенно облегчить процесс динамического наблюдения за пациентами, планирования лечебно-диагностических мероприятий, а также регулярного контроля за состоянием лиц, нуждающихся в данном наблюдении.

Результаты работы внедрены в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20», в учебный процесс кафедр биологии, клинической лабораторной диагностики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им Н.Н. Бурденко.

Оценка содержания диссертации

Диссертация оформлена классически и изложена на 159 страницах машинописного текста и содержит 33 таблицы и 28 рисунков. Текст работы состоит из введения, обзоры литературы, материалов и методов, глав собственных результатов с последующим обсуждением, выводов, практических рекомендаций, а также перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы

включает 63 отечественных и 161 зарубежный источник, подавляющее большинство которых опубликованы за последние 5 лет.

Во введении Колесниковой Е.В. раскрыта актуальность исследования, степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, достоверность и обоснованность результатов, указанных положений, выносимых на защиту, её личный вклад, апробация работы, а также внедрение результатов исследования в практику.

В главе 1 (обзор литературы) даны современные представления о ХСН: ее этиология, патогенетические аспекты, приводится классификация, диагностические подходы с подробным обсуждением маркеров системного повреждения тканей и лечебные мероприятия.

Во 2-й главе представлен план (дизайн) проведенного исследования, общая характеристика пациентов с ХСН. Приводятся современные методы физикального, лабораторного и инструментального исследования больных, необходимые для ее выявления и классификации. Вместе с тем, при изложении клинической характеристики больных отсутствуют сведения о длительности заболевания и ХСН.

Главы 3 и 4 посвящены результатам собственных исследований. Представлен подробный анализ исследуемых биомаркеров в зависимости от фракции выброса левого желудочка, стадии, функционального класса ХСН, индекса массы тела, коморбидной патологии, в сопоставлении со значениями NT-proBNP. Приведены данные их динамического измерения в группе пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса на фоне медикаментозной терапии.

Для оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с ХСН автором была разработана компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2023619860). Результаты ее применения в процессе динамического наблюдения пациентов

с ХСН в условиях первичной специализированной медико-санитарной помощи представлены в главе 5. Отличительными характеристиками данной программы являются быстрый доступ ко всем лабораторно-инструментальным результатам, возможность создания индивидуального плана наблюдения, а также функция напоминания о необходимости проведения той или иной диагностической процедуры согласно нему. Приведен информативный клинический пример использования данной программы в рамках диспансерного наблюдения за пациентом с ХСН.

Глава 6 диссертационной работы носит название «Заключение и обсуждение полученных данных». В данной главе автор интерпретирует полученные результаты, а также сопоставляет их с данными отечественных и зарубежных исследователей. В тексте главы содержатся обобщающие заключения по каждому из разделов диссертации.

Соответствие содержание автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен согласно требованиям и в полной мере отражает содержание диссертации. В нем отражены основные результаты проведенных исследований, их обсуждение и заключение, а также выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к оформлению и изложению диссертации нет. Имеются отдельные пожелания. Так, автор при изложении научной новизны, основываясь на полученных, несомненно, новых данных предлагает рассматривать исследование «уровня ссДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови, в качестве дополнительных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, повышающих диагностическую точность в различных клинических ситуациях», что, на наш взгляд, недостаточно корректно. Е.В. Колесниковой не проводилось сравнения диагностической чувствительности и диагностической специфичности предлагаемых лабораторных показателей, с общепризнанными маркерами ХСН, например, NT-proBNP.

В главах 3 и 4, посвященных результатам собственных исследований, важным дополнением, к имеющимся рисункам, явилось бы включение в текст работы описания конкретных клинических примеров пациентов с интерпретацией полученных автором новых, собственных данных.

При прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. Учитывая, что исследование выполнялось в период пандемии новой коронавирусной инфекции Ковид-19, проводилась ли оценка возможного влияния данной инфекции на развитие или ухудшение клинических, инструментальных и лабораторных проявлений ХСН у больных, включенных в работу?

2. Какую именно сцДНК вы исследовали – ядерную или митохондриальную?

3. Насколько специфичными, именно для ХСН, являются изменения в плазме крови концентраций сцДНК, свободных нуклеотидов и белков теплового шока (шаперонов)?

4. Какими патофизиологическими процессами обусловлено уменьшение уровня сцДНК, свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса на фоне эффективной патогенетической терапии.

Однако, ни пожелания, ни перечисленные выше вопросы не снижают общую положительную оценку, высокую научную и практическую значимость диссертационной работы Е.В. Колесниковой. Они носят рекомендательный и дискуссионный характер и, возможно, будут реализованы автором при последующих научных изысканиях.

Заключение

Диссертационная работа Колесниковой Елены Викторовны на тему: «Роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике, оценке степени тяжести и динамическом контроле пациентов с хронической сердечной недостаточностью», выполненная под руководством

8