

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 содержанию 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 сцДНК 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

доктора медицинских наук, доцента Мячиной О.В., является законченной научной квалификационной работой, решающей важную задачу для внутренней медицины – определение новых лабораторных биомаркеров ХСН.

По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных работа соответствует требованиям ВАК, изложенным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановления Правительства России № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор достоин присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

А.А. Баранов

«25» ноября 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Баранова Андрея Анатольевича заверяю

Ученый секретарь совета
д.м.н., профессор



И.М. Мельникова

«26» ноября 2024 г.

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

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, (4852)30-56-41;
адрес эл.почты: rector@ysmu.ru, адрес официального сайта организации
<http://ysmu.ru>