Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Неупокоевой Марии Николаевны «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Прогресс в диагностике, лекарственной и лучевой терапии значительно увеличил продолжительность жизни онкологических больных, но вместе с тем возросло количество пациентов, с различными осложнениями, в том числе и кардиологическими, в результате проводимой противоопухолевой терапии. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами новую задачу - своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся в течение и после полихимиотерапии онкологических больных.

Больные в стадии ремиссии после лечения злокачественных новообразований нередко попадают на прием к терапевту или кардиологу с хронической сердечной недостаточности, которая, к сожалению, достаточно часто выявляется уже при наличии симптомов поражения миокарда из-за отсутствия надежных методов прогнозирования развития антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда. Специалистам необходимо помнить о возможности поражения сердца в ходе лечения злокачественных заболеваний. Следует учитывать также, что многие из рассматриваемого контингента пациентов – люди работоспособного возраста, и кардиотоксические осложнения снижают качество и продолжительность их жизни.

Каждый антрациклин-содержащий цикл химиотерапии способен вызывать определенное и, во многом, необратимое повреждение миокарда на молекулярном и ультраструктурном уровне, проявляющееся при аккумулировании повреждений после нескольких курсов лечения.

Несмотря на проводимые исследования, механизмы кардиотоксичности, вызванной применением антрациклинов, остаются неясными. Теория оксидативного стресса в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии является наиболее популярной парадигмой среди исследователей данной проблемы, и зачастую служит экспериментальной моделью для изучения причин апоптотической гибели клетки и подбора средств антиоксидантной защиты.

Существующие методы прогнозирования и диагностики кардиотоксичности ориентированы на определение маркеров поражения миокарда уже после инициации противоопухолевой терапии. В связи с этим внедрение в практику определения

полиморфизма генов до начала полихимиотерапии и выявление на их основе риска развития кардиотоксического поражения миокарда, возможно, приведет к модификации схем химиотерапии и существенному снижению риска развития антрациклиновой кардиотоксичности.

В доступной литературе и клинических рекомендациях информации о возможности прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности явно недостаточно, а имеющиеся данные довольно противоречивы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Неупокоевой М.Н. выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направление исследования полностью соответствует стратегии развития национального здравоохранения, основной целью которого является выявление факторов риска развития заболеваний, их ранняя диагностика, увеличение продолжительности жизни населения и длительное сохранение его работоспособности.

Научная новизна исследования, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые на основании проспективного исследования изучены комплексные подходы к персонифицированной стратификации риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности с использованием генетической и биомаркерной стратегии у больных с раком молочной железы, получающих антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения и имеющих исключительно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Установлены новые научные данные, характеризующие роль растворимого Fas-лиганда, провоспалительных цитокинов, мозгового натрийуретического пептида и дисфункции эндотелия в патогенезе антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда. Установлена прогностическая значимость растворимого Fas-лиганда и предшественника мозгового натрийуретического пептида в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений после применения антрациклинов.

Проведен комплексный анализ полиморфизмов генов в патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, что позволило идентифицировать генетические маркеры в качестве этиологических факторов, ассоциированных с высоким риском развития поражения сердца при терапии антрациклинами.

Получены новые данные свидетельствующие о том, что высокий риск развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ассоциирован с носительством генотипов Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522), T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) и T/T гена эндотелиальной NO-синтазы (rs1799983).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цели и задачи настоящего исследования

убедительно обоснованы и успешно решены. Научные положения и практические рекомендации основываются на достаточной выборке пациентов (n=176), применении современных методов исследований, непосредственном участие соискателя в получении исходных данных, использовании адекватных методов статистического анализа, что обеспечивает достаточную объективность и достоверность результатов.

Использование автором современных методов исследования и статистической обработки, достаточный клинический материал и системный подход к анализу позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов.

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 230 источников, из них 31 отечественных и 199 иностранных. Работа содержит 35 таблиц и 12 рисунков.

Во введении описывается актуальность проведённого исследования, сформулированы цели, задачи, положения, выносимые на защиты, научная новизна, полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, а также методология исследования, степень достоверности полученных результатов, апробация материалов, внедрение результатов исследования в практику, отражен личный вклад автора.

В первой главе представлен всесторонний обзор литературы; оценены возможности прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий у онкологических больных, получающих полихимиотерапевтическое лечение, включающее антрациклины. Также представлены современные данные о патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Продемонстрирована противоречивость, имеющихся на сегодняшний день данных.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Грамотно спланирован дизайн исследования, применены современные методов статистического анализа.

В третье главе изложены результаты проведенного исследования. Полученные результаты иллюстрированы таблицами, рисунками.

В четвертой главе обсуждаются результаты проведенного исследования, данные сопоставлены с результатами международных и отечественных исследований.

Тщательно спланированный дизайн, скрупулезное выполнение намеченного, использование адекватных методов анализа обеспечили достоверность результатов и позволили сформулировать корректные выводы и практические рекомендации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов. Представленные в работе данные по прогнозированию сердечно-сосудистых осложнений должны учитываться при определения схем полихимиотерапевтического

лечения и при организации диспансерного наблюдения за пациентами после окончания лечения рака молочной железы с использованием антрациклинов. Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности кардиологов, терапевтов. онкологов, а также в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, в постдипломной подготовке специалистов по профилю «кардиология», «внутренние болезни», «онкология».

Публикация результатов и личный вклад автора. По тематике исследования опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение.

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; в изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных, их клинической курации; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей и написание всех глав диссертации, в оформлении патента Российской Федерации; в выступлениях с устными докладами на ведущих российских конгрессах; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает научно-практические положения диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Вместе с тем, возникли вопросы, требующие обсуждения:

1. В исследовании были использованы критерии кардиотоксичности, основанные лишь на снижении систолической функции левого желудочка. Насколько эти критерии, по мнению автора, отражают истинные показатели кардиотоксичности химиотерапии?
2. Каким образом в рамках исследования проводилась профилактика и лечение кардиотоксичности?

Заключение

Диссертация Неупокоевой Марии Николаевны «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики» является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальному направлению современной кардиологии и патологической физиологии — оптимизации стратегии прогнозирования развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности и

расшифровке механизмов ее развития. В настоящей работе успешно решена актуальная научно-практическая задача по определению механизмов развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, направленная на повышение качества диагностики и прогноза высокого риска развития данной патологии.

Диссертационная работа по актуальности, новизне полученных данных, объему проведенных исследований, научной значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168)), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН Барбараш О.Л.

Подпись директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Барбараш О.Л. – заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно- исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук Казачек Я.В.

«27» ноября 2019 года.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Телефон: 8-384-264-32-79, e-mail: olb61@mail.ru