

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы. Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов – актуальная проблема, с которой все чаще сталкиваются терапевты и кардиологи. Применение современных лекарственных средств и интенсивных схем стандартной химиотерапии обусловило увеличение безрецидивной выживаемости и продолжительности жизни онкологических больных, однако лечение опухолевого процесса нередко приводит к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, что ухудшает качество жизни больных. В связи с этим в настоящее время ведется поиск новых методов прогноза, способов снижения токсичности противоопухолевой терапии, профилактики и лечения ее осложнений.

Токсическое действие антрациклинов на миокард – достаточно сложный процесс, включающий повреждение митохондрий кардиомиоцитов с нарушением в них процессов энергетического обмена, изменением гомеостаза кальция и железа, накоплением свободных радикалов и развитием окислительного стресса и др., что приводит к гибели клеток.

Важность изучаемой проблемы обусловлена широкой распространенностью сердечно-сосудистых осложнений полихимиотерапии на фоне увеличивающейся выживаемости онкологических больных, в частности антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, патоморфологической основой которой является ремоделирование сердца. Однако патогенез антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, являясь сложным и многогранным процессом, до конца не изучен. В связи с этим тема диссертационной работы Неупокоевой Марии Николаевны является актуальной и перспективной.

Связь работы с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Диссертационная работа Неупокоевой Марии Николаевны

выполнена по плану НИР НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является увеличение продолжительности жизни населения, улучшение качества жизни и длительное сохранение его работоспособности.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Соискателем получены принципиально новые научные данные, характеризующие важную роль растворимого Fas-лиганда, провоспалительных цитокинов, мозгового натрийуретического пептида и дисфункции эндотелия в развитии антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда. Получены новые данные о том, что плазменный уровень растворимого Fas-лиганда и предшественника мозгового натрийуретического пептида после окончания полихимиотерапии является более информативным показателем прогноза развития антрациклин-индуцированного ремоделирования сердца через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии по сравнению с концентрацией фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и эндотелина-1.

Впервые проведен комплексный анализ полиморфизма генов белков регуляции апоптоза и функционального состояния эндотелия, реализации окислительного стресса и воспалительной реакции в патогенезе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, что позволило идентифицировать генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития поражения сердца при терапии антрациклинами. Впервые установлено, что к развитию антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин с раком молочной железы предрасполагает носительство генотипов Arg/Arg гена белка p53, T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) и T/T гена эндотелиальной NO-синтазы. Обнаружено, что полиморфные варианты генов белка p53 (rs1042522) (генотип Pro/Pro) и глутатионпероксидазы (rs1050450) (генотип C/C), напротив, оказывают протективный эффект на сердце у женщин с раком молочной железы при полихимиотерапии с использованием антрациклинов.

Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывают.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленные

соискателем результаты получены на основании комплексного клинико-лабораторного обследования 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. Рациональное планирование дизайна исследования, использование современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, средств статистической обработки результатов позволили соискателю получить объективные данные. Положения, выносимые на защиту, подтверждают решение поставленных задач. Выводы соответствуют задачам, логично вытекают из полученных результатов и являются убедительными. Достаточное число обследованных пациентов, корректные план исследования и методы обработки полученных результатов, фактические данные обеспечивают аргументированность, подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

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 исследования, сформулированы цели, задачи и основные положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности полученных результатов, апробация материалов, внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором в полной мере освещены имеющиеся научные сведения о механизмах развития кардиотоксичности при полихимиотерапии опухолевых заболеваний, а также подходах к стратификации риска развития антрациклин-индуцированного ремоделирования сердца и сердечной недостаточности, в том числе с использованием современных биомаркеров. Анализ главы обосновывает актуальность и целесообразность проведенного исследования, свидетельствует о всестороннем и глубоком знании соискателем материала по изучаемой проблеме.

Во второй главе соискатель приводит критерии включения и исключения больных в исследование, описывает дизайн работы, клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования, а также методы статистического анализа

полученных результатов.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования и их обсуждение. Глава иллюстрирована наглядными таблицами и рисунками. Выводы и практические рекомендации носят тезисный характер, сформулированы корректно и полностью отражают полученные результаты.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов. Результаты диссертационного исследования могут явиться основой для оптимизации современных подходов к доклинической диагностике и первичной профилактике поражения миокарда при терапии опухолевых заболеваний антрациклиновыми антибиотиками. В качестве потенциальных мишеней для разработки подходов к лечению, направленному на защиту сердца от его антрациклин-индуцированного поражения, могут рассматриваться выявленные в исследовании патогенетические факторы повреждения миокарда при полихимиотерапии: активация апоптоза, цитокиновая агрессия и дисфункция эндотелия.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и клинической патофизиологии, поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, используются в работе клиники НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования развития кардиотоксичности у женщин с раком молочной железы на фоне химиотерапии препаратами антрациклинового ряда».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Сформулированные в работе Неупокоевой Марии Николаевны практические рекомендации могут быть использованы в кооперации работы профильных учреждений по оказанию онкологической и кардиологической помощи населению в части оценки риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у больных с раком молочной железы на основе определения полиморфизма генов *p53* (rs1042522), *NADPH*-

оксидазы (rs4673), NOS3 (rs1799983) до начала полихимиотерапии и содержания NT-proBNP и sFas-лиганда в плазме крови после завершения полихимиотерапии. Для оптимизации ранней персонифицированной диагностики сердечной недостаточности на фоне антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин с раком молочной железы соискателем рекомендовано расширить модель многофакторной оценки с включением в нее измерения уровня NT-proBNP и определения генотипа Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522).

Кроме того, результаты исследования, могут быть внедрены в работу НИИ медико-биологического профиля и научно-образовательный процесс для студентов медицинских вузов, а также в программу подготовки медицинских кадров в ординатуре и по программам дополнительного профессионального образования (профессиональной переподготовки и повышения квалификации).

Личный вклад автора. Неупокоева Мария Николаевна лично принимала участие в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме работы; отборе больных и их клинической курации; формировании базы данных, статистической обработке материала и его анализе; написании разделов диссертации; оформлении патента Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на научно-практических мероприятиях российского и международного уровня; подготовке публикаций и внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Аннотация соискателя полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с существующими рекомендациями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и аннотации нет. Однако хотелось бы, чтобы название и цель работы более точно отражали ее содержание.

Вопросы: 1. Исследованный в работе полиморфизм генов Вы рассматриваете как фактор этиологии или патогенеза развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у женщин с раком молочной железы? Обоснуйте свою позицию по этому вопросу с учетом собственных результатов и данных проанализированной Вами литературы. 2. Учитывая полученные Вами результаты, в патогенезе токсического поражения миокарда у больных с раком молочной железы при терапии антрациклинами значение имеет активация исключительно апоптоза или также других форм гибели кардиомиоцитов?

Заключение

Диссертация Неупокоевой Марии Николаевны на тему «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по раскрытию механизмов антрациклин-индуцированной кардиотоксичности и разработке прогностических критериев ее развития при проведении химиотерапии у женщин с раком молочной железы, имеющей существенное значение для патологической физиологии, кардиологии и медицины в целом. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям пункта 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 ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

Уразова Ольга Ивановна

« 18 » 11 2019 г.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук (14.03.03 – патологическая физиология; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология), профессор (по кафедре патофизиологии), член-корреспондент РАН (общая патология), заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России); 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, urazova72@yandex.ru, телефоны: +7(3822)901101, доп. 1742 (раб.), +7(903)9131483 (моб.).

