

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**- ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ
ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ**

**РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН)**

Юр.адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск,
пр-т Академика Лаврентьева, 10

Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1

Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16

e-mail: niitpm.office@gmail.com <http://www.iimed.ru>

ИНН 5408100138 / КПП 540543001

ОКПО 15766373 ОГРН 1025403657410

от 14.11.2019 № 02-10/308
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Научно-исследовательского института
терапии и профилактической медицины –
филиала Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук»

Член-корр. РАН, д.м.н.  Рагино Ю.И.

« 12 » ноября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
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 выполненной работы

В настоящее время среди больных злокачественными новообразованиями,
прежде считавшихся неизлечимыми, благодаря прогрессивной диагностике и

инновационным схемам лекарственной и лучевой терапии, значительно возросла продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость. Эквивалентно этому в несколько раз увеличилось количество пациентов с многообразными осложнениями, в том числе и кардиологическими. Весомая группа химиотерапевтических препаратов обладает кардиотоксическим эффектом, зачастую рефрактерным к лечению, выражающимся чаще всего бессимптомными изменениями на ЭКГ вплоть до инфаркта миокарда, различными нарушениями ритма и проводимости, токсической кардиомиопатией с явлениями тяжелой сердечной недостаточности. Кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, имеет худший прогноз, чем вызванная другими причинами. В основном после манифестации симптомов СН очень трудно добиться положительного результата лечения, и прогноз у пациента ухудшается. Раннее выявление вызванной химиотерапией кардиотоксичности дает возможность менять дозировку и/или скорость введения препарата, использовать лекарственные средства, сопоставимые по эффективности противоопухолевого лечения, но менее кардиотоксичные, применять новые комбинации лекарственных препаратов. Таким образом, все вышеперечисленное ставит перед врачами новую задачу - своевременное выявление, мониторинг и лечение осложнений, развивающихся в процессе и после терапии у онкологических больных.

Также это показывает необходимость комплексной оценки механизмов антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда с учетом не только ультразвуковых критериев развития неблагоприятных структурно-функциональных изменений сердца, но и с изучением молекулярно-генетических основ перестройки миокарда, что позволит глубже изучить патогенез развития неблагоприятного ремоделирования миокарда при терапии антрациклинами. Именно такой подход реализован в диссертации Неупокоевой М.Н., что делает ее особо актуальной. Поиск наиболее вероятных маркеров развития ремоделирования миокарда, индуцированного терапией антрациклинами, и сроки их определения, обладающие наибольшей прогностической ценностью,

позволит в будущем предупреждать развитие и прогрессирование антрациклин-индуцированной кардиотоксичности уже на ранней стадии, предупреждая тем самым развитие ХСН у данной категории больных.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе М.Н. Неупокоевой на основе исследований генетических факторов риска и молекулярных механизмов развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности выработана стратегия персонифицированного прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений при полихимиотерапии рака молочной железы антрациклиновыми антибиотиками, выявлена важная роль растворимого Fas-лиганда, провоспалительных цитокинов, мозгового натрийуретического пептида и дисфункции эндотелия в патогенезе антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда.

Впервые показано, что плазменные уровни растворимого Fas-лиганда (sFas-лиганд) и предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) после окончания полихимиотерапии являются более информативными показателями прогноза развития антрациклин-индуцированного ремоделирования сердца по сравнению с показателем фракции выброса левого желудочка, с уровнями цитокинов - фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , а также эндотелина-1.

Получены новые данные свидетельствующие о том, что высокий риск развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ассоциирован с полиморфизмами генов белка p53 (rs1042522), NADPH-оксидазы (rs4673) и эндотелиальной NO-синтазы (rs1799983).

Впервые представлена информативная модель прогноза развития кардиотоксического поражения миокарда через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии на основе многофакторной оценки, включающей уровень NT-proBNP и наличие генотипа Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522).

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практического здравоохранения

В работе получены новые данные о факторах риска и механизмах развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, которые открывают широкие возможности для разработки современных подходов к доклинической диагностике и патогенетической первичной профилактике поражения миокарда при терапии опухолевых заболеваний антрациклиновыми антибиотиками.

Наряду с теоретическим значением, диссертация М.Н.Неупокоевой представляет несомненную научно-практическую ценность. Для использования в условиях реальной клинической практики предложено выявлять носителей генотипов Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522), T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) и T/T гена эндотелиальной NO-синтазы (rs1799983) еще до начала противоопухолевой терапии с целью проведения необходимых научно-обоснованных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, еще до начала применения антрациклинов. Автором рекомендовано определение концентрации sFas-лиганда и NT-proBNP в плазме крови после завершения полихимиотерапии для выделения групп пациентов с повышенным риском развития антрациклин-индуцированного поражения сердца.

Степень достоверности результатов исследований, приведенных автором диссертации

Полученные автором в исследовании результаты обработаны с использованием современных статистических методов, что обуславливает их надежность и достоверность. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственных данных. Сформулированные диссертантом выводы соответствуют поставленным задачам, достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Общая оценка диссертации

Диссертация М.Н.Неупокоевой представляет собой законченный труд. В

исследование было включено 176 женщин с раком молочной железы, которые получали антрациклины в составе схем полихимиотерапевтического лечения. Отбор больных проводился в соответствии с критериями включения и исключения. Дизайн исследования хорошо продуман, детально описан. Статистическая обработка полученных данных выполнена на высоком уровне, включает современные методы.

Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, содержит 35 таблиц. Список литературы включает 230 источников (31 отечественных и 199 иностранных).

Первая глава диссертации традиционная и посвящена литературному обзору по исследуемой тематике, отражает эпидемиологию и современные представления о патогенезе поражения миокарда при полихимиотерапии злокачественных новообразований. Подробно представлены возможности современной диагностики и прогнозирования развития антрациклиновой кардиомиопатии, указаны преимущества и недостатки имеющихся диагностических возможностей в арсенале врача. Изложение материала логично и последовательно, включает результаты зарубежных и отечественных работ, что говорит о глубоком изучении автором литературы.

Вторая глава («Материал и методы») демонстрирует высокий методический уровень выполненного исследования. Тщательно изложены методы исследования. Объем и перечень методов исследования адекватен поставленным целям.

Третья глава, содержащая результаты собственных исследований, написана в традиционном стиле. В ней приводятся собственные результаты, отражающие характеристику динамики изменения миокарда, сывороточной концентрации цитокинов, sFas-лиганда, эндотелина-1 и NT-proBNP в различные сроки при лечении рака молочной железы антрациклинами; подробно представлены данные об ассоциации генетических полиморфизмов (всего изучено 10 полиморфизмов различных генов) с развитием антрациклин-

индуцированной кардиотоксичностью.

В четвертой главе автор обсуждает полученные данные, приводит некоторые нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения, что еще раз отражает актуальность темы. Практические рекомендации сформулированы четко и понятно. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России. Получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад соискателя сомнений не вызывает. Отбор больных с раком молочной железы, получавших в составе схем полихимиотерапевтического лечения антрациклины, проспективное наблюдение включенных в исследование пациентов, формирование баз данных, статистическая обработка материала и его анализ проведены и описаны лично автором.

Основные положения диссертации отражены в автореферате и публикациях. Материалы диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях. Результаты и выводы диссертаций целесообразно использовать в практике работы кардиологов, терапевтов, онкологов, а также в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и врачей на факультетах повышения квалификации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Но есть некоторые уточняющие вопросы:

1. В разделе «научная новизна» написано, что удалось «идентифицировать генетические маркеры в качестве этиологических факторов, ассоциированных с высоким риском развития поражения сердца при терапии антрациклинами». Достаточно ли выполненного в исследовании объема и характера работы для утверждения, что изученные генетические маркёры выступают в качестве этиологических факторов?
2. В 1-м положении выносимом на защиту указано, что «Кардиотоксичность, характеризующаяся снижением фракции выброса левого желудочка более 10% от исходной и развитием признаков ХСН через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии, возникает у 29,5% больных с раком молочной

железы после комбинированного лечения, включающего антрациклины». До этого были кем-то выполнены оценки частоты развития кардиотоксичности после лечения, включающего антрациклины? Эти оценки были сопоставимы с вашими данными? Если нет, то с чем это связано по вашему мнению?

3. В разделе «Статистическая обработка материала» написано «В условиях нормального распределения выборки достоверность различия определить с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых)». А были нормально распределённые показатели?
4. В разделе «Статистическая обработка материала» написано «Для контроля результатов генетического исследования случайной выборки особей из популяции использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга». Что это за группа? В каком разделе диссертации представлены результаты оценки?

Заключение

Диссертационная работа Неупокоевой Марии Николаевны «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки), является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, содержащей новые научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение задачи по выявлению молекулярно-генетических механизмов развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, направленной на разработку инновационного, диагностически более информативного подхода ранней доклинической оценки факторов риска ее развития, что имеет существенное значение для кардиологии и патологической физиологии.

Диссертационная работа Неупокоевой М.Н. полностью 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 медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан и одобрен на межлабораторном семинаре (протокол № 7 от 12 ноября 2019 года).

Заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", доктор медицинских наук, профессор



Максимов Владимир Николаевич

Подпись д.м.н. Максимова В.Н. удостоверяю:



специалист по кадрам
Григорьев М.Н. Григорьев

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН). 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10. Тел. +7-383-373-09-81, niitpm.office@gmail.com, www.iimed.ru