

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

13.05.2024 № 02-05-5519/24
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального
директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских
наук, профессор, академик РАН
А.О. Конради
«13.05.2024» _____ 2024г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кондратьевой Дины Степановны «Кардиотропный эффект гипергликемии и его механизмы в условиях хронической ишемии миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

Постоянно возрастающая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушение метаболических процессов, в частности, углеводного обмена, обуславливает сложность современных терапевтических подходов в условии комплексной коморбидности. Данный феномен усугубляется в связи со старением населения мира, и Российской Федерации, в частности, что еще более значимо повышает проблему

коморбидных состояний в кардиологии. Одной из наиболее распространенных коморбидных комбинаций в кардиоваскулярной патологии является сочетание ишемического повреждения миокарда (острого или хронического) с нарушениями углеводного обмена различной степени тяжести – от нарушения толерантности к глюкозе до развития сахарного диабета первого или второго типа. При этом с точки зрения патофизиологии оба этих состояний могут иметь как острые, так и хронические проявления. При этом, если ишемия миокарда в качестве клинически значимого состояния встречается как в виде острого ишемического повреждения (инфаркт миокарда), так и в виде хронических ишемических состояний (хронические формы ишемической болезни сердца), то нарушения углеводного обмена встречается чаще всего в виде хронических гипергликемических состояний, связанных как с высоким, так и с низким уровнем инсулина. Сочетание данных процессов (ишемии и развивающейся гипергликемии) в различных комбинациях и временных формах (острых и хронических) определяет во многом адаптационный резерв сердечно-сосудистой системы и ответ миокарда в виде ремоделирования и изменения функции (сократимости, возбудимости и проводимости) посредством изменения клеточного метаболизма и экспрессии генов. Расшифровка данных взаимосвязей на уровне патофизиологии имеет большое значение для понимания механизмов развития коморбидных состояний и поиска оптимальных терапевтических подходов как в интенсивной кардиологии, так и в плановом ведении пациентов. В связи с этим, диссертационная работа Кондратьевой Дины Степановны, цель которой заключается в анализе взаимосвязей гипергликемических и ишемических состояний, переносимых тканью миокарда, является крайне актуальной как для фундаментальной биологии, патофизиологии, медицины, так и для практической кардиологии.

научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного исследования определяется, прежде всего, широким экспериментальным подходом с формированием большого количества групп с моделированием различных типов острого и хронического воздействия. Дизайн исследования позволил ответить на большое количество вопросов, и впервые позволил проанализировать различные по остроте и времени возникновения воздействия в контексте метаболических и биохимических изменений. В работе была предпринята попытка детальной расшифровки на белковом и электрофизиологическом уровнях эффекта острой и хронической гипергликемии на функцию и содержание белков и ионных каналов, участвующих во внутриклеточном гомеостазе кальция, и показано их взаимодействие с такими регуляторными факторами острой адаптации, как HIF-1 α и Bcl2. Автором убедительно показан протективный в отношении некоторых метаболических эффектов механизм действия коротких гипергликемических состояний на фоне развития предшествующей хронической ишемии и заложены основы для понимания функционирования «метаболического окна», определяющего важные адаптационные свойства миокарда в период неблагоприятных острых воздействий.

Таким образом, полученные в рамках выполненного диссертационного исследования результаты характеризуются научной новизной и расширяют имеющиеся знания о метаболических эффектах острых и хронических ишемических и гипергликемических состояниях, из воздействия на уровень глюкозных транспортеров и транспортера жирных кислот CD36, а также на активность ферментов цикла трикарбоновых кислот и белков-регуляторов внутриклеточного кальциевого обмена в кардиомиоцитах.

Значимость научных результатов для науки и практики

В результате проведенного исследования получены фундаментальные данные, расширяющие знания о молекулярно-генетической основе острого и хронического ответа кардиомиоцитов в условиях экспериментального

воздействия на ишемические и гипергликемические состояния. Наглядно продемонстрированное потенцирование эффектов данных воздействий и зависимость конечного изменения в экспрессии генов и уровне белковых продуктов в зависимости от последовательности патологических воздействий может, безусловно, послужить основой для развития теории ишемического и метаболического прекондиционирования, а также модификации терапевтических подходов для лечения острых ишемических состояний и нарушений ритма у пациентов с инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета и гипергликемии. Таким образом полученные в диссертации результаты могут быть использованы для совершенствования персонализированной терапии у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом в условиях развившейся ишемии миокарда и хронической сердечной недостаточности, что определяет из высокую научно-практическую значимость

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном формате и изложена на 301 странице. Библиографический указатель включает 509 источников и представляет анализ работ как российских, так и зарубежных авторов. Для иллюстрации работы оформлены 23 таблицы и 57 рисунков. Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное научное исследование, проведенное с использованием современных методов и широким арсеналом различных экспериментальных методик. Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и дизайна исследования, наборе материала, выполнении метаболомных, биохимических, протеомных, морфологических, электрофизиологических

исследований *ex vivo*, а также осуществлял самостоятельную статистическую обработку данных. В соавторстве были написаны и опубликованы печатные работы (более 25 в отечественных и зарубежных журналах), в которых отражены полученные результаты. Результаты исследования представлены автором на российских и международных научных мероприятиях, по теме диссертационного исследования оформлены 2 патента, результаты научных трудов отражены в одной монографии автора.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Фактические материалы и теоретические положения диссертации могут использоваться в работе научно-исследовательских коллективов, в учебном процессе при обучении студентов биологических ВУЗов, медицинских ВУЗов, в курсе патологической физиологии, биохимии, молекулярной биологии, а также при разработке элективных курсов и курсов повышения квалификации для врачей-ординаторов и аспирантов медицинских ВУЗов, в последипломном образовании врачей кардиологов и эндокринологов.

С учетом научной и практической значимости рекомендуется более широкое использование результатов исследования при обучении в рамках курсов фундаментальной медицины, биохимии и патологической физиологии.

Печатные работы

Автор имеет 27 печатных работ по теме исследования, из них 19 статей в журналах, индексируемых базами Scopus. Автором получены 2 патента по теме диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Кондратьевой Д.С. выполнена на хорошем научно-методическом и экспериментальном уровне. Дизайн исследования соответствует критериям доказательности, использовано достаточное по численности количество исследуемых групп, качественно проведены лабораторные и биохимические исследования, а также экспериментальные исследования на животных и исследования тканей *ex vivo*. Статистические методы полностью адекватны поставленным задачам, статистическая обработка экспериментального материала включала все необходимые статистические методы параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов прикладных статистических программ. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

К достоинствам работы Кондратьевой Д. С. относятся большой объем экспериментальных исследований и оригинальный дизайн работы с позиции формирования экспериментальных групп, а также сочетание морфологических, биохимических, биофизических и молекулярных методов исследования.

Работа не содержит значимых существенных недостатков.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Являются ли упомянутые генетические варианты CD 36 причинными или сопутствующими факторами в проявлении гипертрофии миокарда и гипертрофической кардиомиопатии?
2. Какова роль митохондрий и митохондриального матрикса в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах и как, предположительно, будет меняться экспрессия кальций-

регулирующих белков митохондрий под воздействием гипергликемии и хронической ишемии?

3. В чем может заключаться механизм положительной связи между экспрессией ферментов цикла Кребса в митохондриальном матриксе и белков-регуляторов кальциевого гомеостаза внутри саркоплазматического ретикулума?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кондратьевой Дины Степановны «Кардиотропный эффект гипергликемии и его механизмы в условиях хронической ишемии миокарда», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Сергея Александровича, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов сформулированы теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления патологической физиологии – исследования коморбидных состояний, ассоциированных с острой и хронической ишемией и гипергликемией и ассоциированных с ним компенсаторных изменений гомеостаза в ткани миокарда.

По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в актуальной редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Кондратьева Дина Степановна,

заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (биологические науки).

Отзыв обсуждён на заседании проблемной комиссии Института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, №3», протокол от 24.04. 2024.

Директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н.

Костарева Анна Александровна

Подпись доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский, исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

тел: 8 (812) 702-37-77

e-mail: fmrc@a