

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ

ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ИЦиГ СО РАН)

«Утверждаю»

ВРИО Директора ФИЦ Институт цитологии и
генетики СО РАН

Пр-т. Академика Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090

Телефон: (383) 363-49-80

Факс (383) 333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

http://www.bionet.nsc.ru

ИНН 5408100138/КПП 540801001

ОКПО 03533895 ОГРН 1025403657410

С.В. ЛАВРЮШЕВ

« 07 »

2018 г.



№ 15345-32-2171

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Суворовой Ирины Юрьевны
«Физиологические и генетические особенности ремоделирования миокарда левого
желудочка при гипертонической болезни», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
03.03.01 – физиология

Тема, избранная Суворовой Ириной Юрьевной для своей кандидатской диссертации, без всякого преувеличения является чрезвычайно важной и актуальной. Концепция ремоделирования сердца, детально разработанная более 3-х десятилетий назад кардиологом из Новой Зеландии Норманом Шарпи (Norman Sharpe) и его коллегами, оказала значительное влияние на формирование современных представлений о механизмах развития широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь и их осложнения. До сих пор эти заболевания являются главной причиной смертности населения в мире. Поэтому исследования этиологии и формирования сердечно-сосудистых заболеваний, в патогенезе которых важнейшую роль выполняют процессы, сопровождающие ремоделирование миокарда, представляют актуальнейшую задачу клинической и фундаментальной медицины. К исследованиям такого рода относится диссертационная работа Суворовой Ириной Юрьевной.

Автор поставила перед собой весьма амбициозную цель: «выявить генетико-физиологические причины и предикторы ремоделирования миокарда при гипертонической болезни для прогнозирования и профилактики данного осложнения». Были сформулированы четыре основные задачи, которые необходимо было выполнить для достижения поставленной цели:

1) выявить возможную зависимость структуры сердца и артерий от пола и факторов риска гипертонической болезни;

- 2) проверить гипотезу о том, что у пациентов с гипертонической болезнью тип ремоделирования миокарда определяется его энергетическими характеристиками (работой) и сократимостью при повышенной механической нагрузке;
- 3) выявить возможную связь между типом ремоделирования миокарда и ремоделированием брахиоцефальных артерий при гипертонической болезни в предположении о схожих механизмах кардиальных и васкулярных перестроек и о единой роли механической нагрузки на сердце и артерии в детерминировании типов их трансформации;
- 4) выявить возможную ассоциацию полиморфизма генов, участвующих в регуляции АД (*ACE*, *AGT*, *NOS3*, *ADRA2B*), с различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка и эластичностью магистральных артерий.

Ниже следует краткий разбор диссертационной работы И.Ю. Суворовой с оценкой степени выполнения поставленных задач.

Введение написано по канонической схеме. Подчеркнута важность и актуальность намеченного исследования с кратким литературным обоснованием. Назван список 3-х основных форм ремоделирования миокарда согласно работе Ganau и соавт. (1992). Именно эти разновидности ремоделирования являются предметом исследования автора. К сожалению, однако, одновременно не даются краткие характеристики этих форм, обозначенных в работе Ganau и соавт. Далее во вступлении приводятся вышеперечисленные цель и задачи. В подразделе «Новизна» автор перечисляет положения диссертации, которые следует рассматривать в качестве нового вклада в медицинскую науку. Все эти положения, очевидно, указывают на наличие реальных новых фактов, обнаруженных автором. К некоторому замешательству приводит прочтение следующей фразы: «У страдающих ГБ с ремоделированным миокардом суточная работа сердца выше, чем у пациентов без ГЛЖ, а сократительная способность миокарда существенно ниже». Если суммарная суточная работа выше, а сократительная способность (то бишь мощность) миокарда ниже, можно предположить, что время выполнения повышенной работы несоразмерно увеличено, однако речь идет о фиксированном времени – сутках. Возникает вопрос: может быть, увеличивается время систолического изгнания крови левым желудочком? Это уже вопрос к диссертанту. Изложение всех остальных обязательных для введения сведений не вызывает каких-либо возражений.

Далее следует литературный обзор, в котором автор рассматривает принципы самой концепции о ремоделировании миокарда, а также основные механизмы формирования этого явления. В начале обзора автор упоминает имя Нормана Шарпи (Norman Sharpe) - создателя концепции о ремоделировании, известного врача-кардиолога из Новой Зеландии. Однако сразу же допускается досадная неточность. Фамилия автора концепции написана

неправильно – Sharp вместо Sharpe. Это можно отнести к невнимательности, хотя если бы автор диссертации потрудились бы дать ссылку на какую-нибудь оригинальную работу Шарпи, (одна из них, кстати, присутствует в списке литературы под номером 105), то вопрос с написанием фамилии вероятно не возникал бы. Вместо этого автор ссылается на работу White et al. (1987), в которой якобы должен быть упомянут Шарпи, однако это имя там не присутствует ни в тексте, ни в списке литературы, также как в этой статье не идет речи о ремоделировании миокарда. Далее, в ссылке на статью, в которой дается классификация типов ремоделирования миокарда (A. Ganau et al., 1992), приведен не полный список авторов, что вызывает сожаление, так как в конце полного списка авторов присутствуют фамилии выдающихся кардиологов – Томаса Пикеринга и Дж. Лара (последний был председателем гипертонического общества США) (да и ссылка на эту работу №126 составлена неправильно). Вообще, надо отметить, что автор зачастую пренебрегает упоминанием о том, что статья написана не одним первым автором, то есть нет стандартного указания «и др.» или «et al.». Несмотря на эти недоразумения следует отметить, что литературный обзор производит общее хорошее впечатление, он весьма информативен по существу, хорошо структурирован и дает полное представление о состоянии научных и клинических изысканий в области ремоделирования миокарда. Особо хотелось бы подчеркнуть важность раздела, посвященного ассоциациям полиморфных аллелей генов ренин-ангиотензиновой системы с процессами ремоделирования миокарда. Важность генетической составляющей подчеркивается в так называемом консенсусном определении ремоделирования миокарда, принятом на Международном форуме в 2000 году, в котором утверждается, что «Ремоделирование сердца определяется как вызванное избыточной нагрузкой или повреждением миокарда изменение экспрессии генов, что приводит к изменениям в миокарде как на молекулярном, так и на клеточном и межклеточном уровнях и находит клиническое выражение в нарушениях размеров, формы и функций сердца». К сожалению, автор не приводит в своей работе текста этого определения ремоделирования. В конце обзора имеется краткое заключение, в котором подчеркнута важность проблемы ремоделирования миокарда для клинической медицины и выделены основные направления ее изучения. Правда, в заключении имеется одна, я бы сказал, двусмысленная фраза, касающаяся генетической компоненты: «На основании анализа данных литературы можно предположить, что недостаточность структурно-функциональной компенсации сердца и несоответствие сократительной способности миокарда повышенной механической нагрузке определяет прогностически неблагоприятный генетический набор». Вместо «определяет» следовало бы написать «определяется прогностически неблагоприятным генетическим набором».

Раздел «Методы исследования» поражает числом различных использованных автором методов: от детальной антропометрии и множества клинических исследований и биохимических анализов, до молекулярно-генетических методов анализа генетических полиморфизмов. Огромное число расчетных показателей. Все это создает солидную базу для получения новых оригинальных результатов, что мы и находим в следующей главе диссертации «Результаты». Замечание - неудачная фраза на стр. 28: «Измерение проводилось с точностью от 0 до 0,1 см.». Нулевая точность – это нехорошо, можно подумать, что ее вовсе нет.

Глава «Результаты» включает весь полученный автором фактический материал. В-первых, дается общая характеристика обследованных пациентов с гипертонической болезнью. Основные параметры (всего 18), которые представлены в Табл. 1, распределены по четырем группам, соответствующим типам ремоделирования миокарда. К сожалению, в таблице не проставлены индексы достоверности различий между морфологическими характеристиками ремоделирования. Правда, эти различия видны невооруженным глазом. Что касается межгрупповых различий по другим показателям, то их просто нет. Группы с разными видами ремоделирования не различаются ни по АД, ни по биохимическим показателям, ни по факторам риска. Возникает вопрос: почему же изменения морфологии миокарда происходят по-разному? В этом, очевидно, и заключается главная интрига работы.

Далее рассматриваются отдельные факторы, которые могут быть связаны с процессами ремоделирования миокарда. Показано что разные типы ремоделирования не обусловлены имеющимися различиями по индексу массы тела. Сравнения проведены также с абсолютными и «должными» величинами массы тела. В результате автор приходит к выводу, что несмотря на тесную связь артериальной гипертензии с избыточной массой тела, а также показанное снижение АД при снижении массы тела, избыточная масса тела и ожирение не ассоциированы с изменением архитектоники миокарда левого желудочка. Не было обнаружено также связи с величинами систолического и диастолического АД измеряемого на протяжении суток. В то же время величины пульсового АД имеют явную тенденцию к увеличению при всех видах ремоделирования, особенно при концентрическом.

Показано наличие гендерных особенностей развития гипертрофических процессов миокарда. Оказалось, что масса миокарда левого желудочка, среднее диастолическое АД измеренное как ночью, так и днем, уровень мочевого кислоты в крови у мужчин были выше,

чем у женщин. У женщин больных гипертонической болезнью вероятность развития гипертрофических процессов в миокарде выше, чем у гипертоников-мужчин. В то же время соотношение разных типов ремоделирования у мужчин и женщин было одинаковым. Причины имеющихся половых различий остаются неизвестными, хотя можно предположить, что они связаны с гормональным фоном.

Сделана попытка найти ассоциацию разных типов ремоделирования миокарда с такими факторами риска развития гипертонической болезни как возраст, курение, дислипидемия, концентрация глюкозы в плазме и нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, семейный анамнез, в котором зафиксировано развитие ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Было сделано заключение, что при всех типах ремоделирования миокарда распространены факторы риска гипертонической болезни с одинаковой частотой.

Более результативной оказалась оценка гемодинамических параметров. Расчет суточного сердечного выброса (ударный объем, умноженный на ЧСС) показал, что у гипертонических пациентов с ремоделированным миокардом он выше при эксцентрической гипертрофии, и снижен при концентрическом ремоделировании, причем это происходит в основном из-за изменений ударного объема сердца. Примерно аналогичным образом ведет себя общее сосудистое сопротивление. Параллельно изменениям сердечного выброса изменяется расчетный показатель суточной работы сердца.

Расчетные показатели работы, выполняемой миокардом, свидетельствуют, что удельная работоспособность ремоделированного миокарда снижается. Здесь уместно вспомнить популярные для своего времени взгляды Ф.З. Меерсона на причины гипертрофии миокарда – так называемую теорию интенсивности функционирования структур, согласно которой при повышении нагрузки на миокард происходит усиление функции его структур, что является стимулом для увеличения его массы и гипертрофии, в результате развития гипертрофии происходит снижение удельной интенсивности его функционирования. При сравнении разных форм гипертрофии выясняется, что в группе с эксцентрической гипертрофией миокарда его работоспособность сохраняется на более высоком уровне, чем при двух других формах ремоделирования – концентрической гипертрофии и концентрическом ремоделировании.

Показано, что процессы ремоделирования вовлекают в свою сферу не только миокард, но и стенки крупных артерий, и изменения сердца и магистральных сосудов при гипертонической болезни происходят координированно. Это обеспечивает своеобразную

взаимодополняемость, что призвано облегчать работу сердечно-сосудистой системы как единого целого.

Особый интерес представляют данные полученные автором при анализе полиморфизмов генов бета-адренорецепторов, ангиотензиногена, ангиотензин-конвертирующего фермента и NO-синтазы. Достоверные связи с процессом ремоделирования миокарда обнаружены для аллельных вариантов гена *ACE*. Частота инсерционного аллеля у гипертоников увеличена. Это вроде бы известный факт, но автор выяснила, что увеличение частоты инсерционного аллеля происходит за счет больных с наличием гипертрофических процессов в миокарде. Это очень важное наблюдение, так как оно открывает некоторые перспективы для выяснения молекулярно-генетических детерминант процессов ремоделирования миокарда. Кроме того, известно, что использование для терапии гипертонической болезни ингибиторов ACE способно также затормозить формирование гипертрофированного сердца и даже осуществить некую реверсию к исходному типу. Далее, наряду с ACE обнаружена связь ремоделирования с инсерционным полиморфизмом гена бета-2В-адренорецепторов. Известно также, что инсерционно-делеционный полиморфизм этого гена ассоциирован с эластическими свойствами стенок крупных артерий, что подтверждено в диссертации. С характеристиками жесткости артерий также ассоциирован инсерционный аллель гена эндотелиальной NO-синтазы.

Замечания к разделу. К сожалению, встречаются довольно часто стилистические и даже грамматические погрешности. В Табл. 1 не указаны достоверности различий. В Табл. 3 звездочки, обозначающие достоверность различий, расставлены случайным образом.

Раздел «Обсуждение» выглядит весьма компактным, но информативным. Автор суммирует состояние дел по изучению морфологических перестроек миокарда при патологиях сердечно-сосудистой системы. Дается краткое обобщенное изложение полученных автором материалов в сравнении с литературными данными. Подчеркивается оригинальность полученных данных. В частности, ранее не проводилось исследование взаимосвязи параметров суточной работоспособности сердца с изменениями его архитектоники. Особенный интерес представляют данные по генетической предетерминации процессов ремоделирования миокарда. Этот вывод соответствует общим современным представлениям о механизмах, определяющих характер патофизиологических изменений сердца и сосудов при гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Очень благоприятное впечатление производит раздел «Заключение», в котором автор пытается дать объективную оценку своей работы и наряду с положительными сторонами отмечает наличие некоторых пока неразрешенных вопросов, что может быть предметом дальнейших исследований.

Выводы сформулированы корректно и отражают сущность проделанной работы.

Заключение

Диссертационная работа Суворовой Ирины Юрьевны «Физиологические и генетические особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология, по своей научной цели, использованным методам исследования, полученным результатам является законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научной задачи, каковой является выявление генетико-физиологических причин и предикторов ремоделирования миокарда при гипертонической болезни для прогнозирования и профилактики данного осложнения.

По своей актуальности, достоверности результатов, обоснованности выводов и научно-практической значимости диссертация Суворовой И.Ю. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Суворова Ирина Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Заведующий лабораторией эволюционной генетики
Федерального Исследовательского Центра -
Институт цитологии и генетики СО РАН,
доктор биологических наук, профессор
МАРКЕЛЬ АРКАДИЙ ЛЬВОВИЧ

