

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой морфологии и общей патологии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, доцента Мильто Ивана Васильевича по диссертации Старченко Анастасии Дмитриевны на тему: «Клинико-морфологические особенности ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, по специальностям: 3.1.20. Кардиология и 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы исследования

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых различным аспектам хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ), в изучении её этиологии и патогенеза остаются многочисленные пробелы, которые обуславливают отсутствие эффективных методов лечения, улучшающих качество жизни и прогноз для пациентов.

В клинической практике ХСНсФВ и сахарный диабет 2 типа (СД2Т) часто сочетаются, формируя патологический синдром с многоуровневыми структурно-функциональными изменениями миокарда. Данный факт объясняет важность изучения молекулярных и клеточных механизмов ремоделирования сердца, лежащих в основе развития и прогрессирования ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т.

Механизмы повреждения сердца при СД2Т включают активацию сложных сигнальных путей, приводящих к изменениям структуры и функции кардиомиоцитов, реорганизации внеклеточного матрикса, микрососудистой дисфункции и нарушению метаболического гомеостаза миокарда. Известно, что глюкозо- и липотоксичность при СД2Т ассоциированы с прогрессирующей гипертрофией и фиброзом миокарда, активацией апоптоза, аутофагии и других программируемых форм гибели клеток.

Учитывая существенные гендерные различия в строении и функционировании сердца человека, половой диморфизм клеточных популяций миокарда, а также высокую распространённость фенотипа ХСНсФВ среди женщин, представляется актуальным изучение пол-специфичных морфологических особенностей миокарда при ХСН.

Таким образом, комплексный анализ молекулярных и клеточных механизмов ремоделирования миокарда при ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, а также поиск новых мишеней, инициирующих ремоделирование сердца при этой сочетанной патологии, открывают перспективы для разработки целевых персонализированных терапевтических стратегий, имеющих высокую научно-практическую значимость.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Диссертантом обследованы 160 пациентов обоего пола, из них 120 с различными функциональными классами ХСНсФВ (с и без СД 2 типа), а также 40 человек – группа контроля. Диагностика пациентов проведена на основании современных клинических рекомендаций по лечению ХСНсФВ и СД2Т. Экспериментальная часть работы выполнена на 60 крысах Вистар обоего пола с использованием моделей сердечной недостаточности и сочетания сердечной недостаточности с СД2Т.

Выполнено комплексное гистологическое исследование миокарда ушка правого предсердия у пациентов с различной степенью тяжести ХСН, а также миокарда левого желудочка животных с экспериментальной ХСН и СД2Т. Анализ полученных результатов проведён с учётом большого количества актуальной научной литературы. Анализируемые показатели тщательно систематизированы и иллюстрированы рисунками и таблицами. Выводы аргументированы и основываются на полученных фактических данных. Достоверность результатов подтверждается современной методологией исследования, корректно использованными методами статистического анализа, соответствующими задачам, поставленным в работе.

В данном диссертационном исследовании впервые изучены особенности морфологического профиля ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, у пациентов обоего пола, а также в эксперименте. Установлена значимость апоптоза и микроваскулярной дисфункции в ремоделировании миокарда, патогенетическая роль окситоцинергической системы в развитии ХСНсФВ и СД2Т. Впервые продемонстрировано кардиопротективное действие окситоцина при комбинированном поражении сердца и нарушении углеводного обмена.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором тщательно проработан дизайн исследования, что дало возможность чётко определить цели и задачи, а в последующем сформулировать выводы и практические рекомендации. Обоснованность научных положений диссертации базируется на достаточном объёме данных, репрезентативности выборки обследуемых пациентов, а также чётких критериях включения в исследование и исключения из него. В ходе работы были использованы современные методы лабораторной, инструментальной диагностики и морфологического исследования. Обработка полученных данных проведена с помощью адекватных и современных методов статистического анализа. Результаты научного исследования детально изучены, сопоставлены с данными научной литературы и представлены на многочисленных всероссийских и региональных научных форумах. Тщательный анализ данных позволил получить результаты, полностью соответствующие задачам, сформулированным в диссертационной работе. Таким образом, с уверенностью можно говорить о высокой степени обоснованности результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Значимость результатов диссертации для науки и практики, возможные пути их использования

Диссертационная работа Старченко А.Д. имеет несомненную значимость для науки, практической кардиологии и эндокринологии, поскольку способствует решению одной из актуальных проблем: уточнению особенностей патогенеза

ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, на основании комплексного анализа клинических, инструментальных и морфологических показателей, расширяя теоретические знания о развитии и прогрессировании обоих заболеваний. Детально изучены факторы, способствующие формированию диабетического фенотипа ХСНсФВ у пациентов обоего пола, а также в эксперименте. Проанализирована и определена роль окситоцинергической системы в развитии ХСН и СД2Т.

Разработанный автором способ моделирования экспериментальной сердечной недостаточности в сочетании со стрептозотоцин-индуцированным СД2Т, может быть использован как в экспериментальной, так и в клинической медицине. Данная модель позволяет воспроизвести максимально соответствующее клинической практике течение ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т. Использование предлагаемой экспериментальной модели даёт возможность исследовать механизмы терапевтического воздействия различных лекарственных средств на этапе доклинических испытаний.

Практическая значимость выполненного исследования определяется тем, что его результаты перспективны для внедрения в здравоохранение, в частности, для использования врачами, осуществляющими ведение пациентов с ХСН и СД2Т.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 224 листах печатного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования» и «Обсуждение результатов исследования», а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 395 источников, из которых 37 отечественных и 358 иностранных. Научная работа иллюстрирована 36 таблицами и 26 рисунками.

Во введении диссертации автор раскрывает актуальность исследования, акцентируя внимание на недостаточности и противоречивости имеющихся данных, определяет цель и задачи работы, показывает научную новизну,

теоретическую и практическую значимость полученных данных, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвящённый исследуемой проблематике. Структура обзора выстроена логично и последовательно. Особое внимание уделено детальному анализу молекулярно-генетических и клеточных механизмов диабетического повреждения миокарда. В работе всесторонне рассмотрены молекулярные каскады, опосредующие кардиотоксическое действие гипергликемии на миокард при СД2Т. Существенный научный интерес представляет раздел, посвящённый роли окситоцинергической системы в патогенезе диабетического фенотипа ХСНсФВ, где обобщены современные данные о кардиопротективных эффектах окситоцина.

Во второй главе детально изложены все этапы диссертационной работы, представлен дизайн клинической и экспериментальной частей. Отдельный раздел посвящён подробному описанию комплексного гистологического исследования миокарда ушка правого предсердия пациентов и миокарда левого желудочка экспериментальных животных. В данном разделе детально изложена методика взятия биоматериала, описаны протоколы фиксации, проводки, заливки и микротомии миокарда, а также его окрашивания. Описана методика морфометрического анализа миокарда с указанием измеряемых параметров; методология иммуногистохимического анализа с характеристикой панели антител, протоколов, критериев оценки экспрессии маркёров и способов количественной интерпретации результатов.

В третьей главе представлена клинико-anamнестическая характеристика исследуемых групп пациентов, описаны результаты лабораторно-инструментальной диагностики. Раздел 3.2 посвящён углублённому анализу структурных изменений миокарда у пациентов с ХСНсФВ с учётом наличия или отсутствия СД2Т, половой принадлежности пациентов и тяжести течения заболевания, включая анализ экспрессии белков каспаза-3, Bcl-2, Ki-67. Особое внимание уделено роли окситоцинергической системы в развитии диабетического

фенотипа ХСНсФВ. Описаны особенности экспрессии окситоциновых рецепторов в условиях диабетического повреждения миокарда, выявлены корреляции между уровнем экспрессии окситоциновых рецепторов и морфофункциональными параметрами сердца. В разделе 3.4 представлены результаты экспериментальной работы. Дана характеристика экспериментальных животных, описаны структурные и функциональные изменения миокарда левого желудочка у крыс обоего пола на фоне хронической гипергликемии и сердечной недостаточности, а также фармакологические эффекты окситоцина с учётом пола животных.

В четвёртой главе диссертации представлен развёрнутый аналитический разбор полученных в ходе исследования данных в сопоставлении с имеющимися в научной литературе фактами. При анализе ключевых положений автор формулирует собственные аргументированные суждения по ряду принципиальных вопросов. Выводы исследования полностью соответствуют поставленным задачам, отражают все значимые результаты, полученные в клинической и экспериментальной частях работы.

Принципиальных замечаний в отношении положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций нет.

Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы, структурирован в соответствии с логикой научного исследования, оформлен согласно действующим нормативам ВАК при Минобрнауки России.

Результаты диссертационного исследования отражены в 29 публикациях, в том числе 4 статьях в печатных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получен патент на изобретение «Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности» (№ RU2817822 C1, 22.04.2024).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Следует отметить, что работа производит положительное впечатление, после знакомства с рукописью диссертации и автореферата принципиальных замечаний к их содержанию и оформлению нет.

Вместе с тем, анализ отдельных разделов работы вызвал ряд замечаний:

1. Исходя из единиц измерения, приведённых в работе, авторы определяли концентрацию окситоцина и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, при этом в тексте рукописи постоянно упоминается «содержание» и «уровень» этих пептидов. Аналогичное замечание относится и к описанию большинства биохимических показателей плазмы крови (глюкозы, триаглицеридов и др.).

2. Людей, включённых в исследование, корректно называть пациентами, а не больными.

3. Автор нерегулярно использует, предложенные им же аббревиатуры.

4. В работе встречаются неоднозначные фразы «клетки миокарда», «миокардиальные клетки», «плотность сосудов микроциркуляторного русла», «некроз — это патологическая гибель клеток», «низкодозовое воспаление», «подкластеры клеточных популяций», «мРНК глюконеогенеза», которые нуждаются в комментариях.

Вопросы к автору, возникшие после прочтения работы:

1. Что в патогенезе ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, является первичным: СД2Т (диабетическая ХСН) или ХСНсФВ (кардиогенный СД2Т)?

2. Какие клетки в сердце синтезируют окситоцин?

3. Известен ли молекулярный механизм влияния окситоцина на интенсивность апоптоза (активность каспазы-3, Bcl-2 и др.) в кардиомиоцитах?

4. Какова на Ваш взгляд биологическая роль окситоциновых рецепторов в миокарде?

5. Чем можно объяснить пол-ассоциированные различия в фармакологической эффективности окситоцина на миокард в эксперименте?

Заключение

Диссертационная работа Старченко Анастасии Дмитриевны на тему: «Клинико-морфологические особенности ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20. Кардиология и 1.5.22. Клеточная биология, является

завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной практически задачи – оценка морфологического профиля миокарда при диабетическом фенотипе ХСНсФВ с определением роли окситоцинергической системы в её развитии и окситоцина как нового биомаркера метаболического гомеостаза миокарда.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Старченко Анастасии Дмитриевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакциях постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20. Кардиология и 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой
морфологии и общей патологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук, доцент
(1.5.22. Клеточная биология)

И. В. Мильто

Контактная информация: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2;
Телефон: 8 (3822) 909-823; факс: 8 (3822) 533-309; e-mail: milto_bio@mail.ru.

Подпись доктора биологических наук, доцента И.В. Мильто заверяю

Учёный секретарь Учёного Совета

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России



М.В. Терехова

02.02.2026

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2; office@ssmu.ru;
тел: 8 (3822) 909-823