

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/207-2024

решение диссертационного совета от 08 апреля 2025 года № 15

О присуждении Кожевниковой Марии Владимировне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии» в виде рукописи по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 14 января 2025 г., протокол № 3 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Кожевникова Мария Владимировна 1983 года рождения в 2008 году окончила ГБОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Влияние регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы матриксных металлопротеиназ на формирование клинических вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии» защитила в 2014 году в диссертационном совете, созданном на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает доцентом кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии» по специальности 3.1.20. Кардиология выполнена на кафедре госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Беленков Юрий Никитич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра госпитальной терапии №1, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Арутюнов Григорий Павлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, директор; кафедра пропедевтики внутренних болезней №1, заведующий кафедрой
- Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №1, заведующий кафедрой

- Агеев Файль Таипович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазов» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, главный научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Галявичем Альбертом Сарваровичем - заведующим кафедрой кардиологии, указала, что диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработан инновационный диагностический метод, основанный на метаболомном профилировании, для верификации хронической сердечной недостаточности, что имеет существенное народно-хозяйственное значение и позволяет решить важную проблему кардиологии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости для кардиологии, достоверности полученных результатов, а также объему и научно-техническому уровню используемых методов, диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 4.05.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, объемом 8,9 печатных листа в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed (из них 4 Q1), 6 иных публикаций, 1 монография, 1 патент на изобретение, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 8 зарубежных конференций).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / **М.В. Кожевникова**, А.В. Кривова, Е.О. Коробкова [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 11. – С. 40-48. – doi: 10.18087/cardio.2022.11.n2283. [RSCI, Scopus, Web of Science], **оригинальная, авторский вклад определяющий**
2. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.В. Кривова, **М.В. Кожевникова**, Е.О. Коробкова [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 297-305. – doi: 10.20996/1819-6446-2022-06-05. [RSCI, Scopus, Web of Science], **оригинальная, авторский вклад определяющий**

3. Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / **М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, А.В. Кривова** // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 230-239. – doi: 10.20996/1819-6446-2023-2894. [RSCI, Scopus, Web of Science], оригинальная, авторский вклад определяющий

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), г. Москва - Гендлина Геннадия Ефимовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кардиохирургическим отделением IV (отделение хирургии ишемической болезни сердца) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва – Жбанова Игоря Викторовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва – Остроумовой Ольги Дмитриевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва – Лутохиной Юлии Александровны; доктора медицинских наук, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва – Аксельрод Анны Сергеевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области кардиологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно диагностике, фенотипированию и прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея применения метаболомного профилирования для фенотипирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), обогащающая научную концепцию фундаментальных аспектов патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Предложена оригинальная научная гипотеза использования циркулирующих метаболитов как детерминант-классификаторов для выявления фенотипов ХСН, имеющих различные метаболические изменения и характеризующие патофизиологические особенности каждого из них.

Разработана новая экспериментальная методика диагностики ХСН с использованием алгоритмов искусственного интеллекта, основанных на анализе количественных показателей уровней эндогенных метаболитов плазмы, позволившая выявить качественно новые закономерности метаболических изменений на разных стадиях и при разных клинических вариантах ХСН.

Доказана перспективность использования нового метода диагностики ХСН - анализа количественных показателей метаболомного профиля с применением алгоритмов машинного обучения, подтвержденного высокой точностью полученных моделей.

Введены новые понятия «Метаболомных фенотипов»: 1 фенотип - характеризуется оксидативным стрессом и клинически наиболее близок клиническому варианту ХСН с сохраненной фракцией выброса левого

желудочка (ФВ ЛЖ); 2 фенотип – метаболические изменения, свидетельствующие о прогрессировании оксидативного стресса и активации симпато-адреналовой системы (пациенты с метаболическим синдромом); 3 фенотип – метаболомные признаки воспаления (пациенты с ишемической кардиомиопатией); 4 фенотип - наличие значимых нарушений синтеза оксида азота, прогрессированием окислительного стресса и воспаления (пациенты с бивентрикулярной сердечной недостаточностью, наиболее высокими уровнями N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP), легочной гипертензией 2 степени, гиперурикемией, хронической болезнью почек стадий С3-С4).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано, что изменения метаболомного профиля характеризуют стадии сердечно-сосудистого континуума и указывают на развитие «метаболического ремоделирования» в виде постепенного снижения образования оксида азота (снижение аргинина и его метаболитов), активации воспаления (повышение метаболитов катаболизма триптофана, метионина), нарастания окислительного стресса (таурин, сульфоксид метионин, цитруллин, орнитин) и смещения энергетического метаболизма в сторону снижения обмена жирных кислот (повышение ацилкарнитинов), увеличения анаплероза (изменение метаболитов глутамин-орнитин-пролинового цикла) и гликолиза (снижение таурина, аланина). Полученные данные вносят вклад в расширение представлений о патофизиологических особенностях развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых инструментальных (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография сердца) и лабораторных методов исследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценка суточной протеинурии, определение NT-proBNP) для диагностики ХСН, а так же методов количественного определения уровней

эндогенных метаболитов с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра и жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией и анализа полученных данных с применением алгоритмов искусственного интеллекта на основе построения моделей машинного обучения.

Доказаны принципиальные различия метаболомного профиля на разных стадиях ХСН, которые позволяют использовать результаты исследования метаболома при помощи машинного обучения для диагностики предстadium и stadium 1 ХСН.

Раскрыты противоречия в отношении существующей классификации ХСН по ФВ ЛЖ: существующая классификация с выделением трех вариантов ХСН может быть ограничена двумя группами - ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) и объединенной подгруппы ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ).

Изучена связь ХСНсФВ с повышением уровней метаболитов цикла мочевины (аргинина, орнитина), аминокислот (аспартата, серина, лизина, таурина, глутамата, гистидина, метионина, норэпинефрина, холина, аспартата), норадреналина, глутарилкарнитина и среднецепочечных ацилкарнитинов, а также снижением треонина, симметричного и ассиметричного диметиларгенинов, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-ОН-антраниловой кислоты, хинолоновой кислоты, 5НТР, 5-метокситриптамина и ацилкарнитинов с длинной и средней цепью по сравнению с ХСН с ФВ < 50%.

Проведена модернизация существующих алгоритмов анализа метаболомных данных для поиска маркеров ХСН, основанная на применении алгоритмов искусственного интеллекта, а именно построении моделей машинного обучения для дифференциации подгрупп на основе метаболомного профилирования, что позволяет выявить закономерности характеризующие отдельные stadium ХСН и фенотипы по ФВ ЛЖ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны технологии диагностики ХСНсФВ и оценки риска смерти от всех причин пациентов с ХСН.

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу Клиники госпитальной терапии №1 им. А.А. Остроумова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Определена перспектива разработки диагностических тест-систем для выявления лиц с предстадией ХСН и верификации ХСНсФВ.

Создана модель оценки риска смерти от всех причин при ХСН, основанная на оценке изменения ФВ ЛЖ в течение года и определении метаболомного кластера.

Представлены предложения по дальнейшему совершенствованию персонализированного лечения на основании предложенного метода фенотипирования ХСН с использованием метаболомного профилирования, основанного на добавлении к терапии первой и второй линии препаратов, направленных на регуляцию метаболических нарушений, свойственных каждому фенотипу (для 2 кластера – семаглутид, для 3 кластера – колхицин, для 4 кластера – верицигуат, финеренон).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Идея диссертационного исследования базируется на обобщении клинического опыта и анализе уникальных метаболомных данных с использованием технологий искусственного интеллекта, что свидетельствует о выполнении исследования на высоком методическом уровне. Работа характеризуется достаточным количеством объектов исследования (415 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из которых 218 с ХСН 1 и 2 стадии). Несомненным достоинством является формирование контрольной группы – 83 здоровых добровольца. Период наблюдения пациентов основной группы в среднем составил 542 [16; 1271] дня. Исследование отличается

фокусным подходом к формированию подгрупп пациентов в соответствии с этапами метаболомного анализа (нозологические подгруппы, подгруппы по стадиям ХСН, подгруппы по фенотипам ХСН на основе ФВ ЛЖ). Подробно представлены клинико-демографические, лабораторные, инструментальные и метаболомные характеристики пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ХСН, осложнившей течение этих заболеваний.

В работе использованы новейшие подходы к оценке метаболических изменений с применением инструментального анализа на тройном квадрупольном масс-спектрометре и анализом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Проведено метаболомное профилирование, включающее количественный анализ 93 эндогенных метаболитов в плазме, которые в полной мере отражают основные изменения метаболизма жирных кислот, аминокислот, глюкозы и биогенных аминов.

Установлено, что полученные автором результаты не противоречат результатами, представленными в независимых источниках по оценке метаболомного профиля при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением для анализа больших данных алгоритмов машинного обучения: логистической регрессии, метода опорных векторов, k-ближайших соседей, случайного леса и градиентного бустинга, раскрывающих диагностические возможности метаболомного профилирования для верификации ХСН и ее фенотипов.

Личный вклад соискателя состоит в выборе идеи исследования, построении дизайна работы, а также организации и проведения всех этапов ее выполнения. Непосредственное участие соискателя в получении исходных данных определялось тем, что, работая врачом-кардиологом в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета, диссертант лично отбирал пациентов для исследования (108 пациентов с артериальной гипертензией, 89 пациентов с ишемической

болезнью сердца и 218 пациентов с ХСН гипертонической и ишемической этиологии), проводил их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, назначал терапию и осуществлял динамическое наблюдение, через 1, 2 и 3 года от включения в исследование собирал информацию о развитии конечной точки. Автором лично сформированы подгруппы для анализа и разработан план метаболомного анализа с использованием искусственного интеллекта, включающий 5 этапов, составлены и интерпретированы данные индивидуальных карт пациентов. Самостоятельно сформирована электронная база данных, включающая демографические характеристики, данные об этиологии ХСН и сопутствующих заболеваниях, значения, полученные в ходе выполнения теста шестиминутной ходьбы и шкалы оценки клинического статуса, лабораторные данные, морфофункциональные параметры сердца, полученные при проведении эхокардиографии, данные электрокардиографии, рентгенологического исследования, коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии значения уровней эндогенных метаболитов, полученных в ходе проведения метаболомного фенотипирования, данные динамического изменения ФВ ЛЖ, конечные точки (смерть от всех причин). Обработка и интерпретация данных, статистический анализ результатов исследования, включая межгрупповые сравнения, корреляционный анализ и анализ выживаемости, автором выполнены самостоятельно при помощи программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 3.0.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Выводы и практические рекомендации сформулированы лично автором.

На основании полученных результатов, автор лично провел интерпретацию полученных результатов, подготовил публикации, тезисы и доклады, которые представлял кардиологическому научному сообществу на всероссийских и международных научных мероприятиях. Автору принадлежит ведущая роль в подготовке патента «Способ диагностики сердечной

недостаточности с сохраненной фракцией выброса». Вклад автора является определяющим и заключается в личном участии на всех этапах проведения диссертационного исследования.

Диссертационная работа Кожевниковой Марии Владимировны «Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение глобальной научной проблемы по диагностике, фенотипированию и оценке прогноза течения хронической сердечной недостаточности на основе метаболомного профилирования, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальности «Кардиология».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

Оппонент Арутюнов Григорий Павлович в ходе защиты диссертационной работы Кожевниковой М.В. подчеркнул несомненную актуальность изучаемой проблемы, научную новизну и перспективность для развития персонализированной медицины, предложенного диссертантом,

фенотипирования хронической сердечной недостаточности на основе метаболомного профилирования, отметив достоинства работы.

Оппонент Васюк Юрий Александрович в ходе защиты диссертационной работы подчеркнул актуальность исследования, обратил внимание на применение алгоритмов искусственного интеллекта для поиска диагностических метаболомных маркеров и способов фенотипирования ХСН, подчеркнув, что применение новейших технологических решений подтверждает достоверность полученных данных, отметил практическую значимость полученных результатов.

Ученым секретарем Брагиной Анной Евгеньевной были зачитаны положительные отзывы оппонента Агеева Фаиля Таиповича и ведущей организации.

Членами диссертационного совета Маловым Валерием Анатольевичем, Полтавской Марией Георгиевной, Шиловым Евгением Михайловичем и Напалковым Дмитрием Александровичем в рамках научной дискуссии были заданы вопросы о метаболомных маркерах воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, о факторах, использованных для построения прогностической модели, о возможности перехода одного фенотипа в другой и об обоснованности выбора, предложенных для будущих исследований, методов лечения различных метаболомных фенотипов хронической сердечной недостаточности. На все вопросы Кожевникова М.В. дала развернутые ответы и привела собственную аргументацию о выборе лекарственных препаратов для лечения пациентов, относящихся к разным фенотипам хронической сердечной недостаточности, основанную на метаболомном профилировании. Полученные ответы полностью удовлетворили членов диссертационного совета.

На заседании 08 апреля 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение глобальной научной проблемы по диагностике, фенотипированию и оценке прогноза течения хронической сердечной недостаточности на основе метаболомного профилирования, что имеет важное

значение для специальности 3.1.20. Кардиология, присудить Кожевниковой Марии Владимировне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета

Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна



«10» апреля 2025 года