

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

20 25 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры факультетской терапии №2
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет).

Диссертация «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой
системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции
COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре
факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).

Огибенина Екатерина Сергеевна, 1982 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2005 г.

В 2021 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 141 от 21.06.2023 года выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2016 г. по 2017 г. врач приемного отделения, врач-терапевт, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Университетская клиническая больница №4. С 2017 г. по настоящее время заведующий приемным отделением, врач приемного отделения, врач-терапевт, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Университетская клиническая больница №4. В период с 2022 г. по настоящее время - врач-кардиолог ЛДО КДЦ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Университетская клиническая больница №4 (внутреннее совместительство).

Научный руководитель:

Брагина Анна Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Работа Огибениной Е.С. посвящена важной проблеме современной кардиологии – изучению связи полиморфизма генов РАС (ренин-ангиотензиновая система) с течением коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Работа представляется не только остроактуальным исследованием в контексте сохраняющейся напряженности эпидемиологической ситуации и тесной связи коронавирусной инфекции с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), но и исследованием вне времени, раскрывающим общепатологические процессы клеточной дисфункции, заложенные в геноме, что демонстрирует связь рискованных генотипов и минорных аллелей генов РАС с наличием повышенной артериальной жесткости, гипертрофии левого желудочка и маркерами воспаления у пациентов с COVID-19 и ССЗ.

Диссертационная работа Огибениной Екатерины Сергеевны на тему «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению пандемии, всплеску избыточной заболеваемости и смертности, введению беспрецедентных карантинных мер, глобальным экономическим и социальным последствиям. Заболеваемость коронавирусной инфекцией (COVID-19) остается высокой даже после официального объявления Всемирной организации здравоохранения о завершении глобальной пандемии.

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2, (COVID-19) характеризуется полисистемным поражением различных органов и тканей, в основе которого во многом лежит повреждение сосудистой стенки. Для этого заболевания описано развитие системного эндотелиита с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы комплемента и склонностью к повышенному тромбообразованию. Все это, по-видимому, имеет двойственное происхождение. С одной стороны, описана связь тяжести течения COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также сахарным диабетом (СД), ожирением и хронической болезнью почек (ХБП) как по данным клинических исследований, так и мета-анализов. Это определяет наличие у пациентов еще до развития коронавирусной инфекции предшествующей эндотелиальной дисфункции, как основополагающего компонента сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, само действие вируса SARS-CoV2 приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, вследствие патологического системного воспалительного ответа, кардиотоксического действия вируса с развитием миокардита, поражения сосудов микроциркуляторного русла, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов, в том числе, коронарных артерий, а также тромботических осложнений.

Еще одним важным механизмом вовлечения сосудистого русла в патогенез COVID-19 является дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Вирус SARS-CoV2 для проникновения внутрь клетки использует рецептор

ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2), что приводит к снижению уровня этого фермента за счет блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеиназой 17. Вследствие этого нарушается превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II (АТ II) в ангиотензин 1-7, что сопровождается смещением активности РАС в сторону синтеза АТ II и усиления его эффектов. Снижение активности АПФ2 вследствие различных причин приводит к активации других звеньев ренин-ангиотензиновой системы (РАС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромботического потенциала, окислительных процессов.

Хорошо известна генетическая гетерогенность компонентов РАС, наличие различных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ангиотензиногена (АГТ), ангиотензин-превращающего фермента 1 типа (АПФ1) и рецепторов к ангиотензину II 1 (АТР1) и 2 типов (АТР2), что определяет различную предрасположенность к ССЗ и АГ. Наиболее изученным с этой точки зрения является I/D полиморфизм АПФ1 rs1799752, для которого показана существенная связь с распространенностью и тяжестью течения ССЗ. Имеются данные о связи с АГ и преэклампсией T/T и C/T вариантов полиморфизма гена АГТ rs4762, а также C/C и A/C полиморфизма гена АТР1 rs5186.

Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению полиморфизма генов РАС с симптомным течением коронавирусной инфекции, с наличием COVID-19 ассоциированной ретинопатии. Однако оценки вклада полиморфизмов всех четырех генов системы РАС в течение COVID-19 до сих пор не проводилось.

Учитывая роль системы РАС в патогенезе ССЗ и COVID-19, становится очевидной необходимость изучения роли полиморфизма генов, ответственных за функционирование данной системы, в формировании симптомокомплекса, клинических вариантов и тяжести течения COVID-19.

Таким образом, тема диссертации Огибениной Е.С. представляется, несомненно, актуальной.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Огибениной Е.С., получены ею самостоятельно на базе Университетской клинической больницы №4 и межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автором работы лично проведен анализ современной литературы по теме научно-квалификационной работы, обосновано направление исследования, сформулированы задачи, цели исследования. Автором лично в ковидном госпитале, функционировавшем в УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), были отобраны пациенты с острым COVID-19 в соответствии с критериями включения/невключения, получены согласия, произведен забор крови для выполнения генетического исследования, выполнены необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, сформирована база данных, оформлена заявка на ее регистрацию, проведена статистическая обработка данных, подготовлены оригинальные статьи и разделы диссертационной работы. Материалы диссертации были внедрены в клиническую и учебную практику.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственной реализации всех этапов исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов, написания текста диссертационной работы и формулировки выводов и практических рекомендаций.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с методологическими принципами ведения научных исследований. Выводы и практические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе диссертационного

исследования. Для генетического исследования было отобрано 100 человек, подписавших информированное согласие, изучался полиморфизм генов, распределение аллелей и генотипов.

Результаты диссертационной работы научно обоснованы и согласуются с данными мировой литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием современных статистических методов. Первичная документация (копии индивидуальных регистрационных карт, историй болезни, протоколы исследований, компьютерная база данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В российской популяции изучен спектр полиморфных вариантов генов RAS у пациентов с COVID-19 и ССЗ. Показана более высокая частота D-аллеля среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в стационар, по сравнению с популяционными показателями. Выявлена связь полиморфизма генов АПФ1, АТР1 и АТР2 с наличием ССЗ, артериальной жесткостью и гипертрофией левого желудочка. Выявлена связь А/А генотипа АТР1 с тяжестью течения COVID-19 и рассчитан гаплотип, основанный на полиморфизмах генов АПФ1, АТР1 и АТР2, предрасполагающий к более тяжелому течению заболевания.

Таким образом, достоверность и научная новизна полученных результатов диссертации не вызывает сомнений.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Выявленные генетические маркеры RAS могут использоваться как предикторы течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Получены новые данные о вкладе полиморфизмов генов RAS в формирование повышенной сосудистой жесткости, гипертрофии левого желудочка. Рассчитан гаплотип, основанный на полиморфизмах генов АПФ1,

АТР1 и АТР2, предрасполагающий к более тяжелому течению коронавирусной инфекции.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Представленная работа Огибениной Е.С. несомненно, имеет высокую научную значимость. Полученные данные расширяют существующие представления о патогенезе COVID-19 за счет генетически обусловленных связей артериальной жесткости, гипертрофии левого желудочка и тяжести коронавирусной инфекции.

В научных работах Огибениной Е.С. опубликованы оригинальные данные о распределении аллелей и генотипов четырех генов, кодирующих активность RAS, их связи с клиническими, лабораторными и инструментальными критериями тяжести коронавирусной инфекции COVID-19, а также с гипертрофией миокарда левого желудочка и жесткостью артериальной стенки у пациентов с COVID-19 и ССЗ, выделены сочетания аллелей (гаплотипы), связанные с тяжелым течением COVID-19.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Огибениной Екатерины Сергеевны на тему «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» внедрены в лечебный процесс терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 (УКБ №4) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 579 от 10.02.2025 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Огибениной Екатерины Сергеевны на тему «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия», читаемой студентам по специальности 31.05.01 Лечебное дело. Акт № 586 от 10.02.2025 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (исполнитель – Огибенина Екатерина Сергеевна). Выписка из протокола очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) № 02-23 от 26.01.2023 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам: 5 - заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония, 11 - генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний, 12 - возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы и 13 - современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам проведенного исследования автором работы было опубликовано 9 работ, из них 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; получено 1 свидетельство на регистрацию базы данных, 3 публикации в материалах конференций по теме диссертационного исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, PubMed):

1. Взаимосвязь сердечно-лodyжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19 /В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзиманова, [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. - Т. 95. - №7. - С. 548-553. [Scopus, PubMed]
2. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Ogibenina E.S., Vykova E.E., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):4-10. [Scopus]
3. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения /А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, Е.С. Огибенина, [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. - Т. 96. - №9. – С. 872-878. [Scopus, PubMed]
4. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms in Patients With COVID-19 and Its Relation to Severe Cases of SARS-CoV-2 Infection /A.E. Bragina, A.I. Tarzimanova, Y.N. Rodionova, E.S. Ogibenina, [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. – 2024. – Vol. 16. - № 7-8. – P. 355-362. [Scopus]
5. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Е.С. Огибенина, [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – Т. 20. - №5. – С. 525-531. [Scopus]

Базы данных:

1. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Покровская А.Е., Сафронова Т.А., Родионова Ю.Н., Дружинина Н.А., Ванина Д.Д., Шихмагомедов Р.А., Новиков

К.К., Волков Д.П., Огибенина Е.С. База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии, отражающая антропометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные. Номер свидетельства RU2024622284. Дата регистрации 24.05.2024г. Бюлл. №6

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Подзолков В.И. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования В сб. тезисов Росс нац конгресса кардиологов 2022г 29 сентября -01 октября 2022, Казань, С. 93
2. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Быкова Е.Е., Иванников А.А., Огибенина Е.С., Подзолков В.И. Взаимосвязь артериальной жесткости с уровнем D-димера у больных с COVID-19. В сб. тезисов Росс нац конгресса кардиологов 21-23 сентября 2023, Москва, С.130
3. Огибенина Е. С., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Фомин А. С., Подзолков В. И. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тяжестью течения COVID-19 у коморбидных пациентов В сб. тезисов Росс нац конгресса кардиологов 26-28 сентября 2024, Санкт-Петербург, С. 353

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования / Российский национальный конгресс кардиологов 2022 (29 сентября -01 октября 2022, Казань, Россия)
2. Взаимосвязь артериальной жесткости с уровнем D-димера у больных с COVID-19 / Российский национальный конгресс кардиологов 2023 (21-23 сентября 2023, Москва, Россия)
3. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тяжестью течения COVID-19 у коморбидных пациентов / Российский

национальный конгресс кардиологов 2024 (26-28 сентября 2024, Санкт-Петербург, Россия)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Огибениной Екатерины Сергеевны «Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с клиническими проявлениями и течением коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры факультетской терапии №2 и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 31 марта 2025 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии № 2
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

 В.И. Подзолков