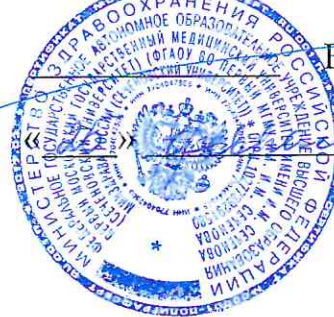


## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

20 22 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры Госпитальной терапии №1  
Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента  
на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с  
хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной  
фракцией выброса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
выполнена на кафедре Госпитальной терапии №1 Института Клинической  
Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени  
И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет).

Сафонова Юлия Игоревна, 1994 года рождения, гражданство РФ, окончила  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05 - Кардиология).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1420/Ао от 30 марта 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2020 года работает в должности врача функциональной диагностики отделения функциональной диагностики №2 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

**Научный руководитель:**

Беленков Ю.Н., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой Госпитальной терапии №1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05 – Кардиология), принято следующее заключение:



### • **Оценка выполненной соискателем работы**

Автором проделана большая работа по выполнению исследования, подготовке публикаций по данной теме и написанию текста диссертации. Данная диссертационная работа была выполнена в рамках гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 20-315-90078 «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса».

### • **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Сафоновой Юлии Игоревны посвящена одной из актуальных проблем современной клинической медицины – комплексной оценке структурно-функциональных изменений сосудистого русла на разных уровнях у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) и влиянию 12-месячной терапии периндоприлом на ремоделирование сосудов в данной категории пациентов.

Как известно, лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в связи с ростом данной патологии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является одной из наиболее важных социально-экономических проблем в здравоохранении. Особенно стоит отметить трудности в лечении пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной (СНсФВ) и промежуточной (СНпФВ) фракцией выброса. Данная категория пациентов характеризуется высокой частотой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, плохим прогнозом и отсутствием лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с СНсФВ и СНпФВ. В связи с этим внимание исследователей направлено на поиск патофизиологических звеньев, способных служить точками приложения для лекарственных средств.

В 2013 году была предложена теория, согласно которой одним из ключевых факторов патогенеза СНсФВ является нарушение функции эндотелия на фоне воспаления низкого уровня. Такие заболевания, как артериальная гипертензия, ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциированы с развитием фонового воспаления и

повышением уровня оксидативного стресса, тем самым вызывая увеличение синтеза реактивных форм кислорода, снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и уменьшение биодоступности NO, что и приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Уменьшение доступности NO ассоциировано со снижением активности гуанилатциклазы, снижением синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и нарушению фосфорилирования белка титина, что способствует синтезу коллагена. В то же время E-селектин участвует в адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и способствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство, где синтезируется трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Последний стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты также способствуя отложению коллагена в интерстициальном пространстве, тем самым увеличивая диастолическое напряжение покоя кардиомиоцитов, а, следовательно, и жесткость миокарда, приводя к развитию диастолической дисфункции.

Учитывая то, что отправной точкой в патогенезе СНсФВ в настоящее время считают развитие эндотелиальной дисфункции на фоне воспаления с низкой активностью, возникло предположение о возможной эффективности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у пациентов с СНсФВ и СНпФВ. Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из множества звеньев развития системного воспаления, проявляя свое действие посредством стимуляции синтеза реактивных форм кислорода, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции. Препараты группы иАПФ, в свою очередь, блокируют ангиотензинпревращающий фермент, тем самым подавляя активность РААС и снижая активность воспаления. Периндоприл – один из немногих представителей группы иАПФ, имеющих большую доказательную базу в отношении улучшения функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией, в связи с чем особый интерес представляет изучение влияния данного препарата на функцию эндотелия и качество жизни пациентов с СНсФВ и СНпФВ.



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

Сафоновой Юлией Игоревной лично проведено планирование работы, поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, набор больных, организация и выполнение обследования пациентов, формирование базы данных и их статистическая обработка, анализ результатов, оформление работы, написание статей и диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Все полученные диссертантом данные достоверны, так как они базируются на достаточно большом клиническом материале, получены с применением комплекса современных высокоинформативных методов исследования и подвергнуты статистической обработке. Полученные выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и отражают все основные результаты исследования.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В представленной научно-исследовательской работе впервые производилась оценка изменений структуры и функции сосудистой стенки на уровне сосудов крупного калибра и сосудов микроциркуляторного русла на фоне 12-месячной терапии периндоприлом в максимально переносимой дозировке. В исследовании применялись не только инструментальные, но также и лабораторные методы обследования.

Обнаружено достоверное улучшение структурно-функционального состояния сосудов крупного калибра (уменьшение индекса жесткости – aSI и увеличения сдвига фаз), улучшение функции эндотелия на уровне микроциркуляторного русла (увеличение индекса окклюзии (ИО) и плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией - ПКСрг).

Маркеры эндотелиальной дисфункции (E-селектин и эндотелин-1) также статистически значимо снижались на фоне терапии периндоприлом. Выявлена обратная связь между эндотелином-1 (ЭТ-1) и сдвига фаз (СФ) в группе пациентов с СНпФВ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать прием периндоприла для лечения пациентов с СНсФВ и СНпФВ для улучшения функции эндотелия, уменьшения жесткости артерий и повышения качества жизни в представленных группах. На основании настоящего исследования возможно выполнение более крупных рандомизированных исследований для оценки прогноза и эффективности терапии иАПФ у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, а также снижения частоты их повторных госпитализаций по поводу ХСН.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Данные, полученные в результате проведенного исследования, могут войти в практику лечения пациентов с СНсФВ и СНпФВ, что представляет несомненную ценность данной научной работы.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Сафоновой Юлии Игоревны на тему «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса» внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Института Клинической Медицины имени Н.В.Склифосовского при изучении дисциплины госпитальная терапия, читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) лечебное дело. Акт № 05 от 31.01.2022.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Сафоновой Юлии Игоревны на тему «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса» внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1. Акт № 06 от 31.01.2022.



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

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса» (исполнитель – Сафонова Юлия Игоревна). Выписка из протокола № 33-20 очередного заседания Локального этического комитета от 25.11.2020.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует научной специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05 – Кардиология).

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

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета и международные, индексируемые базы данных Web of Science и Scopus:

1. Сафонова, Ю.И. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // **Кардиология**. – 2020. – № 60 (8). – С. 65-70. [**Перечень ВАК, Scopus, Web of Science**]

2. Safonova, J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Effects in Patients with Heart Failure with Preserved and Mid-Range Ejection Fraction / J.

Safonova, M. Kozhevnikova, Y. Danilogorskaya [et al.] // **Cardiology Research**. – 2021. – Vol. 12 (6). – P. 363-368. [**Scopus, Web of Science**]

3. Сафонова, Ю.И. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – № 62 (1). – С. 65-71. [**Перечень ВАК, Scopus, Web of Science**]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Тезисы Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Щендрыгина А.А., Беленков Ю.Н. «Влияние 12-месячной терапии периндоприлом на функцию эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса», VIII Евразийский конгресс кардиологов, Москва 2020

2. Стендовый доклад, тезисы J. Safonova, M. Kozhevnikova, YU. Danilogorskaya, E. Zheleznykh, I. Ilgisonis, A. Shchendrygina, E. Privalova, YU. Belenkov «Influence of 12-month therapy with perindopril on the endothelial function in HFpEF patients in comparison with HFmrEF patients», Heart Failure 2021 Online Congress

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. VIII Евразийский конгресс кардиологов, Москва 2020
2. Международный конгресс Heart Failure 2021 Online Congress, Флоренция, Италия

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 19 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



31.01.2020 г. № 0094/P, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Сафоновой Юлии Игоревны «Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05 - Кардиология).

Заключение принято на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 30 чел.

Результаты голосования: «за» – 30 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 31 января 2022 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры Госпитальной терапии №1  
Института Клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

 Е.В. Привалова