

## **Заключение**

**диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 24 ноября 2020 года № 11

О присуждении Кириченко Юлии Юрьевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии» в виде рукописи по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни принята к защите 22 сентября 2020 г., протокол № 6 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 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 Университета № 0457 от 28.05.2020 г.).

Кириченко Юлия Юрьевна, 1993 года рождения, в 2016 году с отличием окончила ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2020 году окончила очную аспирантуру на кафедре Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2018 года Кириченко Юлия Юрьевна работает врачом-терапевтом терапевтического отделения УКБ №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация на тему «Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии» выполнена на кафедре Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Беленков Юрий Никитич, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра Госпитальной терапии №1, заведующий кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

- Дундуа Давид Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра кардиологии Академии постдипломного образования, заведующий кафедрой
- Гендлин Геннадий Ефимович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, кафедра Госпитальной

терапии №2 лечебного факультета, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Васюком Юрием Александровичем проректором по региональному развитию, заведующим кафедрой Госпитальной терапии №1 указала что, диссертационная работа Кириченко Юлии Юрьевны «Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии» является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение новой актуальной задачи - стратификации риска и раннего выявления признаков кардиоваскулотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами больных раком желудка, что имеет важное значение для клиники внутренних болезней. Диссертационная работа соответствует критериям, установленным требованиями п.16 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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кардиологии и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва – Полтавской Марии Георгиевны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

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

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,4 печатных листа, все в рецензируемых научных изданиях, в том числе 5 статей в журналах, представленных в международных базах данных Web of science и Scopus, PubMed.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Ю.Ю. Кириченко**, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, А.М. Лямин, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, Н.В. Хабарова, Н.В. Огородников. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. // **Кардиология**. – 2020. – №2. – С. 89-95.
2. **Ю.Ю. Кириченко**, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, Е.П. Гитель, О.В. Новикова, И.С. Ильгисонис. Васкулотоксичность полихимиотерапии: оценка динамики уровня биомаркеров дисфункции эндотелия у больных раком желудка. // **Кардиология**. – 2020. – №5. – С. 14-19.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований**

Разработано решение одной из главных и актуальных проблем современной медицины – повышение безопасности противоопухолевого лечения, улучшение качества и продолжительности жизни онкологических больных в отношении, в первую очередь, жизнеугрожающих кардиоваскулярных событий.

Выявлено, что у больных раком желудка еще до проведения полихимиотерапии (ПХТ), выявляются структурно-функциональные нарушения сосудистого русла на уровне крупных и мелких сосудов, которые на данном этапе связаны, в большей степени, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а не с онкологическим процессом, ввиду отсутствия межгрупповых различий, и достоверно ухудшаются с возрастом.

Установлено, что все показатели значимо ухудшаются на фоне ПХТ, что в совокупности с наличием статистически значимых межгрупповых различий только после курсов ПХТ, предполагает наличие васкулотоксического эффекта препаратов платины и фторпиримидинов, которые изучались.

Предложены подходы к снижению частоты развития кардиоваскулотоксических эффектов ПХТ, включающей препараты фторпиримидинового ряда и платины, у больных раком желудка с факторами риска развития ССЗ и/или наличием сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

Доказано, что при комплексном обследовании пациентов с раком желудка рекомендуется проводить оценку дисфункции эндотелия и структурных изменений крупных и микрососудов с использованием неинвазивных, взаимодополняющих, доступных и простых в использовании методов лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии для раннего выявления и оценки последующей

динамики всех изменений сосудистой стенки, как проявлений васкулотоксичности ПХТ.

Доказано, что для ранней диагностики поражения эндотелия в качестве дополнительных методик рекомендована оценка уровней биомаркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллебранда) у больных раком желудка с учетом полученных достоверных корреляций с инструментальными параметрами дисфункции эндотелия.

### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что**

Применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс современных инструментальных и лабораторных методов оценки функции эндотелия и структурных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, в том числе и микроциркуляторном, у пациентов с раком желудка, а также методы статистической обработки данных.

Показано выраженное негативное влияние специфического лечения с включением препаратов платины и фторпиримидинов на параметры структурно-функционального состояния сосудистой стенки на уровне крупных сосудов и микроциркуляторного русла у пациентов с раком желудка.

Раскрыты особенности динамики биомаркеров повреждения эндотелия (эндотелина-1 и фактора Виллебранда) у пациентов с раком желудка в условиях применения вышеуказанных групп химиотерапевтических препаратов.

Изучены корреляционные связи между молекулярными и инструментальными маркерами дисфункции эндотелия у пациентов с раком желудка.

Проведена сравнительная оценка полученных у онкологических пациентов данных с результатами групп здоровых добровольцев и больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС+АГ) без онкологического процесса.

Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния ПХТ с использованием фторпиримидинов и препаратов платины на дисфункцию эндотелия и ремоделирование сосудистого русла у больных раком желудка в современной литературе не описано.

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

Результаты диссертационного исследования и разработанные на их основе практические рекомендации используются в клинической практике в отделениях Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В результате проведенного исследования диссертантом было показано, что оценка структурно-функциональных параметров крупных сосудов (aSI, SF) и сосудов микроциркуляторного русла (RI, IO, ПКСп, ПСКво, ПКСрг) в сочетании с определением уровней доказанных биомаркеров дисфункции эндотелия (ET-1 и VWF), могут быть использованы для выявления ранних признаков кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов, на основании чего можно прогнозировать развитие и течение сердечно-сосудистой патологии в будущем, повышать выживаемость онкологических пациентов с раком желудка.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: полученные результаты будут использованы в дальнейшей практике у пациентов с раком желудка, которым планируется проведение полихимиотерапии с включением препаратов платины и фторпиримидинов, с целью раннего выявления кардиоваскулотоксичности и предотвращения ее прогрессирования.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что**

Результаты получены при использовании современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ. Использованные методы применялись в соответствии с поставленными

задачами. Использована современная диагностическая аппаратура и лабораторное оборудование, методы клинической диагностики, что позволило получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью.

Теория построена на основании результатов глубокого анализа литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

Использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формирования заключения.

Проведено сравнение авторских и литературных (отечественных и иностранных) данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

**Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработал дизайн и программу исследования, выполнил поиск и анализ литературы по теме диссертации, провел набор 75 пациентов, сформировал базы данных, выполнил статистическую обработку, обобщил и проанализировал полученные результаты. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных результатов представлены автором в докладах и научных публикациях.**

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 «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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 24 ноября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Кириченко Юлии Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» ноября 2020 года