

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 кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/222-2023

решение диссертационного совета от 14 ноября 2023 года № 24

О присуждении Кривовой Анастасии Викторовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью», в виде рукописи по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 10 октября 2023 г., протокол № 21/2 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.)

Кривова Анастасия Викторовна 1995 года рождения в 2018 году с отличием окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «лечебное дело».

В 2023 году окончила очную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает ассистентом кафедры 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) и с 2022 года по совместительству врачом-кардиологом отделения кардиологии №1, УКБ №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью», 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 руководитель:

– 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:

- Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №2, профессор кафедры
- Орлова Яна Артуровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова», Медицинский научно-образовательного центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Васюком Юрием Александровичем – заведующим кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ученым секретарем указала, что диссертационная работа Кривовой Анастасии Викторовны на тему: «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, содержит новое решение актуальной задачи поиска маркеров для диагностики СНсФВ и СНусФВ, имеющей существенное значение для кардиологии, что 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кривова Анастасия Викторовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

По теме диссертации автором опубликовано 8 печатных работ, общим объемом 0,7 печатных листа в том числе 3 научные статьи отражающие основные результаты диссертации в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 5 публикации в сборниках

материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1. Кривова А.В.** Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Кривова А.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2022. - № 18(3). С. 297-305. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-05. **[Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 2. Кривова А.В.** Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Кожевникова М.В., Кривова А.В., Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. // **Кардиология.** – 2022. - № 62(11). С. 40-48. DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283. **[Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 3. Кривова А.В.** 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 / Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Кривова А.В., Кухаренко А.В., Москалева Н.Е., Шестакова К.М., Месонжник Н.В., Агеев А.А., Болдин А.А., Брито А., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** - 2023. – №19(3). - С. 230-239. DOI: :10.20996/1819-6446-2023-2894. **[Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступил отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва – Новиковой Нины Александровны.

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.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» 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 по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана научная концепция по применению метаболомного профилирования в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией.

Предложено рассмотреть использование суммарной панели метаболитов для диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса у пациентов с артериальной

гипертензией, включающей метаболиты нарушенного метаболизма жирных кислот, обмена триптофана и азотистого обмена.

Доказано наличие взаимосвязи между нарушениями метаболомного профиля и структурно-функциональными изменениями миокарда (гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия, диастолическая дисфункция) у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Выявлены изменения метаболомного профиля, характерные не только для пациентов с артериальной гипертензией, но и для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что вносит существенный вклад в более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе развития сердечной недостаточности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано, что выявленные изменения в метаболических путях (в диссертационной работе проанализировано более 70 метаболитов) вносят свой вклад в расширение представлений о патогенезе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с артериальной гипертензией.

Применительно к проблематике диссертации эффективно использован количественный целевой анализ, который был выполнен с помощью использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения, для изучения нарушений метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. В результате чего были выявлены изменения в концентрациях следующих метаболитов (аргинин, СДМА, ТМАО, соотношение аргинин/АДМА и ИОБА, треонин, гистидин, кинуренин, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая и антраниловая кислоты, 5-ГИУК и соотношение кинуренин/триптофан, биоптерин и ацилкарнитины

C16:1 и C18OH), совокупность которых может отражать повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности.

Изучены взаимосвязи между метаболитами нарушенного метаболизма жирных кислот, обмена триптофана, азотистого обмена и показателями структурно-функциональных изменений миокарда при хронической сердечной недостаточности.

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

Полученные результаты используются в работе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), и определение метаболомного профиля внедрено в лечебно-диагностический процесс у пациентов с подозрением на наличие хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в Клинике госпитальной терапии имени А.А. Остроумова при Университетской клинической больнице №1.

Определены концентрации ряда метаболитов (C16:1, C18OH и C18:2, антраниловая кислота, аргинин и соотношение аргинин/АДМА и ИОБА), суммарную панель которых в перспективе можно будет учитывать как дополнительный критерий для своевременной диагностики хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса не менее 45%.

Полученные результаты позволят проводить дальнейшее изучение метаболомного профиля пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в дальнейшем могут стать основой для исследований по определению новых путей терапевтического воздействия у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея диссертационного исследования базируется на анализе доступной научной информации о диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и определяется необходимостью поиска новых потенциальных биомаркеров хронической сердечной недостаточности.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена достаточным объемом исследования - включено 107 человек. Теория построена на основании результатов всестороннего анализа литературных данных (184 источника литературы), представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

В работе были использованы современные методики сбора и анализа материала. Результаты получены благодаря проведенному целевому метаболомному профилированию с помощью использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения. Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты адекватной статистической обработке (Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 3.0.5 (ООО "Статтех", Россия)).

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике. Установлено, что по значительной части полученных автором результатов в изученной доступной научной литературе предшествующие публикации отсутствуют.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, выбран объект и предмет исследования; самостоятельно проводился набор всех 107 участников исследования и ведение пациентов в отделении кардиологии №1. В рамках диссертационной работы проводилось

дополнительное обследование метаболомного профиля, где самостоятельно автором выполнялось центрифугирование венозной крови с заморозкой плазмы крови при -80°C для последующего определения метаболитов с помощью использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения. Непосредственно диссертантом проводилось составление компьютерной базы данных обследованных пациентов с ХСН, пациентов с АГ и здоровых добровольцев, статистический анализ полученных результатов исследования (было проанализировано более 70 метаболитов, а также их метаболические пути), формулировка практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы. Подготовка докладов о результатах исследования на конференциях и основных публикаций выполнены лично автором.

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 от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оппонент Гендлин Геннадий Ефимович в ходе защиты диссертационной работы Кривовой А.В. отметил достоинства работы, отсутствие существенных замечаний, задал уточняющий вопрос по результатам исследования, на который Кривова А.В. дала развернутый ответ, который удовлетворил оппонента.

В ходе защиты диссертации оппонент Орлова Яна Артуровна в рамках научной дискуссии задала уточняющие вопросы по результатам

исследования, на которые Кривовой А.В. были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие оппонента.

На заседании 14 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи поиска новых подходов к определению фенотипов хронической сердечной недостаточности на основании оценки метаболомного профиля, что имеет важное значение для специальности 3.1.20. Кардиология, присудить Кривовой Анастасии Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«16» ноября 2023 года