

УТВЕРЖДАЮ

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

кандидат медицинских наук, доцент

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

Диссертация «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние
регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью» 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).

Беляев Юрий Геннадьевич, 1993 года рождения, гражданство РФ,
окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «Лечебное
дело».

В 2019 году зачислен 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. (14.01.05) Кардиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1208/Ао от 08 февраля 2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель/научный консультант: Подзолков Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 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 «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (14.01.05) Кардиология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы;**

Диссертационная работа Беляева Юрия Геннадьевича на тему «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (14.01.05) Кардиология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям;

• **Актуальность темы диссертационного исследования;**

Работа Беляева Ю.Г. посвящена актуальной проблеме в клинической кардиологии: изучению регионарного кровообращения и уровней гаптоглобина и копептина у больных хронической сердечной

недостаточностью с различной систолической дисфункцией левого желудочка.

Несмотря на успехи в терапии, прогноз пациентов, в том числе с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), остается неблагоприятным, а частота госпитализаций пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ) приближается к таковой у больных с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ).

Таким образом, мониторинг регионарного кровообращения и маркёров системного воспаления является одной из важнейших проблем современной медицинской диагностики ХСН.

Нарушению микроциркуляции (МКЦ) предшествует наличие у пациента таких сопутствующих заболеваний как ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, соль-зависимая АГ, при которых происходит активация системы провоспалительных цитокинов (главным образом TNF α и IL-6), что переводит организм в так называемое «провоспалительное состояние» и повышения концентрации провоспалительных белков-маркёров.

Одним из таких маркеров является – гаптоглобин. В ответ на уменьшении перфузии в следствии прогрессирования ХСН в клетках накапливаются активные формы кислорода, что провоцирует развитие оксидативного стресса в клетках и выделения ими алармина ИЛ-6, который индуцирует синтез гаптоглобина в печени, реализующего свою антиоксидантную и противовоспалительную активность не только самостоятельно, но и через активацию T α 2 и T α 1 типов и макрофагов. Помимо этого, гаптоглобин ингибирует катепсин В (повышенный уровень которого ассоциирован с большим многообразием провоспалительных реакций) и изменяет активность лейкоцитов непосредственно в участке воспаления, что позволяет использовать его в качестве индикатора активности локального и системного воспалительного ответа у пациентов с различными нозологиями, в том числе, с ХСН.

Другим таким нейрогормональным маркером является копептин. По данным современной литературы в ответ на повышение сердечного выброса, снижения осмолярности или под воздействием физиологического стресса гипоталамус стимулирует высвобождение из нейрогипофиза гормона предшественника - про-аргининвазопрессин, который под воздействием ферментного расщепления разделяется на 3 биологически активных молекулы: копептин, вазопрессин и нейрофизин 2. Причём копептин и вазопрессин высвобождаются в эквимолярных концентрациях, что позволяет косвенно оценить активность вазопрессина в рамках патологической активации нейроэндокринной системы.

Физиологическая роль копептина изучена недостаточно. По мнению ряда учёных копептин участвует в структурном формировании про-АВП, играет роль в периферической вазоконстрикции, а так же участвует во взаимодействиях с гликозилированными белками.

Принимая во внимание широкую распространённость ХСН и недостаточную изученность взаимосвязи воспаления, активации нейрогормональных систем и их влияние на регионарное кровообращение можно констатировать несомненную актуальность диссертации Беляева Ю.Г., посвящённую прогностической роли регионарного кровообращения у пациентов с различной степенью снижения фракции выброса левого желудочка.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации;**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Беляева Ю.Г., получены им самостоятельно на базе «Университетской клинической больницы №4» и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автору принадлежит ведущая роль в планировании работы, поиске и анализе литературы по теме диссертации, набору пациентов, формировании базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации

выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложены практические рекомендации;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований;**

Автором проделана работа по обследованию 80 больных с доказанной хронической сердечной недостаточностью. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования группы больных. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, опросники, компьютерные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований;**

В данной работе впервые изучена взаимосвязь изменений регионарного кровообращения одномоментно на руках и ногах с тяжестью ХСН.

Впервые планируется определение объективных критериев мониторинга степени выраженности микроциркуляторной дисфункции верхних и нижних конечностей у больных с ХСН.

Впервые проведено комплексное изучение взаимосвязей между уровнем гаптоглобина, копептина и показателями регионарного кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

- **Практическая значимость проведенных исследований;**

Результаты данного исследования способствуют более углубленному пониманию механизмов формирования ХСН. Отражена значимость определения уровня гаптоглобина и копептина в ходе обследования у пациентов с ХСН. Установлена важная клиническая и прогностическая значимость комплексной оценки определения концентрации гаптоглобина,

копептина и состояния регионарного кровообращения в прогрессировании ХСН и ухудшении прогноза пациентов;

• **Ценность научных работ соискателя ученой степени;**

Основные положения и результаты диссертации полно отражены в 9 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Web of Science и SCOPUS.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику;**

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

Материалы диссертации, основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Беляева Юрия Геннадьевича на тему «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» внедрены:

-в лечебный процесс кардиологического отделения Университетской Клинической больницы № 4 (УКБ №4) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 04 от 03.03. 2022.

-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 № 04 от 03.03. 2022.

Определены перспективы практического использования анализа гаптоглобина и копептина в рамках оценки прогноза выживаемости и смертности пациента с ХСН.

Сформулированы практические рекомендации по изучению показателей МКЦ в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

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

На заседании Локального этического Комитета протокол №31-20 от 11.11.2020 г. Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» на заседании Локального этического Комитета.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация;**

14.01.05 (3.1.20) – Кардиология

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 6 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. *Кардиология*. 2020;60(5):90–99. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n920> [Scopus]
2. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Русинов И.С. Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и*

профилактика. 2021;20(7):стр.49-57. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2989> [Scopus]

3. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Kucherova J.S., Kazadaeva A.V. Endothelial Microvascular Dysfunction and Its Relationship with Haptoglobin Levels in Patients with Different Phenotypes of Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):674-682. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-05> [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Podzolkov V., Dragomiretskaya N., Beliaev I., Kazadaeva A. Impact of haptoglobin serum level on blood biochemical parameters in patients with chronic heart failure (CHF). // *European Journal of Heart Failure*. - 2020 - Volume 22, Issue S1. - 31 августа. (онлайн 2020г.) <https://doi.org/10.1002/ejhf.1964>

2. Беляев Ю.Г., Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Оценка основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). // Российский национальный конгресс кардиологов 2021(сборник тезисов). - С.652. 21-23 октября (онлайн 2021г.)

3. Беляев Ю.Г., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В. Подзолков В.И. Влияние уровня гаптоглобина на клинико-биохимические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше!"(сборник тезисов) - С. 62. 9-11 сентября (Москва, Россия, 2020г.)

4. Беляев Ю.Г., Русинов И.В. Драгомирецкая Н.А., Подзолков В.И. Взаимосвязи уровня копептина и показателей центральной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) // VIII Международный образовательный форум "Российские дни сердца" (сборник тезисов) - С. 85. 22-24 апреля (Санкт-Петербург, Россия, 2021г.)

5. Столбова С.К., Беляев Ю.Г., Драгомирецкая Н.А. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с ХСН II–IV ФК

НУНА. Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (сборник тезисов) - С. 112. 6-7 декабря (Москва, Россия, 2019г.)
<https://doi.org/10.18087/cardio.2020.1.n99>

6. Беляев Ю. Г., Драгомирецкая Н. А., Подзолков В. И. Уровни гаптоглобина и показатели микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) // IX Евразийский конгресс кардиологов (сборник тезисов) - С. 44. 24-25 мая (онлайн, 2021г.)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» Беляева Юрия Геннадьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (3.1.20) - Кардиология.

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

Присутствовало на заседании 14 чел.

Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 03 февраля 2022 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор,

кафедры факультетской терапии № 2

Института клинической медицины

имени Н. В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет

имени И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



А.И. Тарзиманова