

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной
деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

20 *д3* г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании заседания научно-практической конференции кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

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

Кривова Анастасия Викторовна, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 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 14.01.05 - Кардиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1557/Ао от 20 октября 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности лаборанта, с 2022 года работает в должности старшего лаборанта кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время. По внутреннему совместительству с 2022 года работает в должности врача-кардиолога в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Беленков Юрий Никитич, 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 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 «Метаболическое профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, которая по своему научному уровню, актуальности, новизне результатов, их достоверности, обоснованности выводов, научной и практической значимости отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа автора направлена на решение актуальной проблемы персонализированной медицины по разработке потенциальных биомаркеров хронической сердечной недостаточности. Диссертация охватывает вопросы поставленных научных задач и соответствует требованию внутреннего единства, что подтверждается последовательного плана исследования и взаимосвязи результатов и выводов.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Кривовой Анастасии Викторовны посвящено одной из актуальных проблем современной кардиологии – хронической сердечной недостаточности (ХСН), на долю которой приходится 7-10% случаев в европейской части Российской Федерации по данным исследования ЭПОХА-ХСН. В свою очередь, артериальная гипертензия является одной из самых распространенных причин развития ХСН в Российской Федерации. Соответственно, своевременная диагностика и лечение данных нозологий является актуальной проблемой современной медицины. Следует отметить, что в настоящее время несмотря на наличие различных диагностических методик, верификация диагноза ХСН бывает затруднена, особенно у пациентов с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (СНсФВ, СНусФВ). В настоящий момент в клинические рекомендации включен только один биомаркер сердечной недостаточности - мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), который

показывает свою высокую чувствительность при ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), однако в случае СНсФВ нормальный уровень NT-proBNP не исключает наличие заболевания.

В качестве такого специфического биомаркера ХСН могут быть рассмотрены метаболиты, в совокупности представляющие собой метаболомный профиль организма, который различается при различных заболеваниях и может помочь понять механизмы развития ХСН на клеточном уровне, его изучение представляется перспективным направлением. Учитывая вышесказанное, актуальность диссертационной работы Кривовой Анастасии Викторовны не вызывает сомнений.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискателем в ходе выполнения диссертационной работы были самостоятельно определены цель и задачи исследования; выполнен научный поиск и анализ отечественных и зарубежных работ; проанализированы предполагаемо вовлеченные в патогенез хронической сердечной недостаточности метаболомные пути; разработан дизайн исследования; лично автором проводился первичный скрининг предполагаемых участников исследования с последующим включением пациентов в исследование; ведение пациентов во время госпитализации; дополнительное обследование участников исследования в виде дополнительного забора крови и проведением пробоподготовки для последующего определения метаболомного профиля участников исследования; составление базы данных и статистическая обработка полученных результатов, обобщение и анализе полученных результатов; формулировке практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы.

Основные теоретические и практические положения диссертации, результаты исследования были опубликованы автором в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, были доложены автором на международных научно-практических конференциях.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Полученные соискателем результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (полное клиническое и дополнительное обследование 107 участников исследования), получены с применением комплекса современных высокоинформативных методов исследования (высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией), подвергнуты статистической обработке. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками. Можно утверждать, что автор достаточно корректно применяет перечисленные методы обоснования результатов.

• Научная новизна результатов проведенных исследований

В данной научно-исследовательской работе проводилось изучение метаболомного профиля пациентов с ХСН, осложнившей течение артериальной гипертензии (АГ) с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Проведен сравнительный анализ метаболомных профилей пациентов с АГ и пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. В исследовании выявлено статистически значимое изменение метаболизма жирных кислот, аминокислот, метаболитов азотистого обмена, метаболитов кинуренинового и серотонинового путей катаболизма триптофана. В соответствии с полученными данными можно рассмотреть панель из полученных метаболитов в качестве биомаркеров СНсФВ и СНусФВ. Аналоги выполненной работы в современной литературе не встречаются.

• Практическая значимость проведенных исследований

В проведенном исследовании получены результаты метаболомного профиля пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выделен ряд циркулирующих метаболитов, изменение уровня которых ассоциировано с наличием сердечной недостаточности с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, осложнившей течение АГ, которые могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров и целей для персонализированного подхода в лекарственной терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ аспиранта заключается в том, что автором поставлена и решена научная проблема диагностики хронической сердечной недостаточности благодаря обнаружению специфических биомаркеров в биологическом образце, а именно метаболитов плазме крови. Продемонстрированы качественные и количественные характеристики метаболома плазмы крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и здоровых добровольцев. Представлены результаты исследования по поиску биомаркеров сердечной недостаточности с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, осложнившей течение артериальной гипертензии. Полученные по результатам проведенного исследования метаболомные профили пациентов с хронической сердечной недостаточностью могут внести существенный вклад в персонализированную медицину.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации проведенного исследования Кривовой Анастасии Викторовны на тему «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) акт о внедрении № 174 от 09.01.2023 года. Основные научные положения, выводы и рекомендации проведенного исследования Кривовой Анастасии Викторовны на тему «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) акт о внедрении № 175 от 09.01.2023 года.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**
Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы Кривовой Анастасии Викторовны на тему «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью». Выписка из протокола № 18-22 очередного заседания Локального этического комитета от 15.09.2022 года.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
Диссертационная работа, соответствует специальности 3.1.20. Кардиология, направления исследований: пункты паспорта специальности № 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

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

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.В. Кривова, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, В.Ю. Зекцер, Е.А. Железных, А.А. Агеев, Н.Е. Москалева, А.В. Кухаренко, С.А. Апполонова, Ю.Н. Беленков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. - № 18(3). С. 297-305. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-05.

2. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / М.В. Кожевникова, А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, А.А. Агеев, К.М. Шестакова, Н.Е. Москалева, С.А. Апполонова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2022. - № 62(11). С. 40-48. DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283.

3. 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. / М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, А.В. Кривова, А.В. Кухаренко, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, Н.В. Месонжник, А.А. Агеев, А.А. Болдин, А. Брито, С.А. Апполонова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. № 19(3). С. 230-239. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2894.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Аминокислотный профиль пациентов с артериальной гипертензией, как маркер поражения органов мишеней / А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, М.В. Кожевникова, С.А. Апполонова, А.В. Кухаренко, Е.В. Ларцова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2021. - № 61(2). С. 139.
2. Ассоциация аминокислот с разветвленной боковой цепью с ремоделированием миокарда при артериальной гипертензии / А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, М.В. Кожевникова, С.А. Апполонова, А.В. Кухаренко, Е.В. Ларцова, П.А. Маркин, Н.Е. Москалева, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Материалы VIII международного образовательного форума «Российские дни сердца». -2021. С. 66.
3. Defining the amino acid profile in patients with atrial fibrillation associated with left heart remodeling / M.V. Kozhevnikova, E.O. Korobkova, A.V. Krivova, S.A. Appolonova, A.V. Kukharenko, P.A. Markin, N.E. Moskaleva,

- E.V. Privalova, YU.N. Belenkov // European Journal of Heart Failure. – 2021. - № 23(Suppl. S2). С. 312-313.
4. Метаболиты катаболизма триптофана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.А. Агеев, Е.О. Коробкова, А.В. Кривова, А.В. Кухаренко, С.А. Апполонова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2022. - № 62(2). С. 85.
5. Impact of covid-19 and echocardiographic abnormalities on distant period in patients with heart failure / А.А. Агеев, М.В. Кожевникова, Г.Б. Абдуллаева, Л.М. Мусаева, А.В. Емельянов, А.В. Кривова, Е.А. Железных, В.Ю. Зекцер, Е.О. Коробкова, Ю.И. Найманн, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 2022. С. 682.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. 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 автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кривовой Анастасии Викторовны «Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 23 чел.

Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 29 августа 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор

кафедры Госпитальной терапии №1

Института клинической медицины

имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первого МГМУ

имени И. М. Сеченова Минздрава РФ

(Сеченовский Университет)



Привалова Е.В.