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.

«15» 03 2022 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 Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения периндоприлом» выполнена на кафедре 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).

Привалова Екатерина Алексеевна, 1983 года рождения, гражданство РФ, окончила Государственное образовательное учреждение высшего

профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2006 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 года прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.20. (14.01.05) - Кардиология в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов от 15 сентября 2021 г. № 1325/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2016 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).

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 Московский государственный медицинский университет 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 «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения периндоприлом», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (14.01.05) - Кардиология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Автором проделана большая работа по клиническому исследованию, выполнению основных этапов исследования, подготовке публикаций и диссертаций;

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Приваловой Екатерины Алексеевны посвящено одной из актуальных проблем современной кардиологии – артериальной гипертензии и сахарному диабету, которые являются одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний. Артериальная гипертензия является одним из главных факторов риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий, когнитивных нарушений. В свою очередь, сахарный диабет - агрессивный фактор риска для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Соответственно адекватное лечение данных нозологий является актуальной проблемой современной медицины. Люди, страдающие ССЗ в сочетании с сахарным диабетом (СД) относятся к высокому риску развития осложнений. В основе их возникновения лежит ремоделирование сосудистого русла, в котором важную роль играет эндотелий, а нарушение его функции является ключевом звеном в патогенезе многих заболеваний. Значительное количество исследований показали, что дисфункция эндотелия (ДЭ), как и признаки сосудистого ремоделирования, могут быть выявлены задолго до развития клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний на уровне крупных сосудов и сосудов микроциркулярного русла (МЦР). Важным маркёром сосудистого ремоделирования является повышение жёсткости артериальной стенки, что увеличивает риск осложнений ССЗ и определяет трудности лечения. В настоящее время, жёсткость сосудистой стенки признана независимым фактором риска ССЗ и определение степени жёсткости сосудов на разных уровнях включено в перечень обязательного обследования пациентов с артериальной гипертензией. Одним из методов оценки степени ДЭ и сосудистого ремоделирования является определение содержания в крови

биологически активных веществ, уровень которых коррелирует с их выраженностью – металлопротеиназы и их ингибиторы, фактор Виллебрандта, трансформирующий фактор роста β1 (ТФРβ1), эндотелин 1 и других. Однако, комплексной оценки состояния сосудистого русла у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью (ГБ)) в зависимости от наличия СД 2 типа на различных уровнях с использованием фотоплетизмографии и капиляроскопии ногтевого ложа, уровня биомаркеров и их динамики на фоне терапии иАПФ (Периндоприлом) ранее не проводилось. Определение значения биомаркеров, отражающих формирование эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, степень выраженности которой можно оценить при помощи определения уровня маркеров фиброза, вазоконстрикции и неинвазивных методов оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла, как фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия, поможет определить не только факторы риска, влияющие на усугубление ЭД, но и поможет в формировании оптимизации подходов лечения. Учитывая вышесказанное, актуальность диссертационной работы Приваловой Е.А. не вызывает сомнений;

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

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном определении целей и задач исследования; поиске источников информации; обзоре и анализе отечественной и зарубежной литературы; выборе объекта и предмета исследования; наборе, клиническом и дополнительном обследовании всех участников исследования; составлении базы данных и статистической обработке, обобщение и анализе полученных результатов; формулировке практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы. Основные теоретические и практические положения диссертации, результаты исследования докладывались лично автором на международной научно-практической конференции;

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные соискателем результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (полное клиническое и дополнительное обследование 62 участников исследования) получены с применением комплекса современных высокоинформативных методов исследования (фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия), подвергнуты статистической обработке. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 32 рисунками. Можно утверждать, что автор достаточно корректно применяет перечисленные методы обоснования результатов;

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В диссертационной работе впервые проведено сравнение и определение взаимосвязей между оценкой дисфункции эндотелия на основании определения уровней биомаркеров фиброза и вазоспазма и оценкой структурно-морфологических особенностей ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях при помощи фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2 типа и без него. Впервые получены данные о соотношении между концентрациями матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующего фактор роста бета-1 (TGF-β1), Эндотелин-1, Е-селектина и фактора Виллебранда (vWF) и морфофункциональными изменениями сосудистого русла на всех уровнях на фоне 12 месяцев терапии иАПФ Периндоприлом;

• **Практическая значимость проведенных исследований**

В проведенном исследовании получены результаты, свидетельствующие о влиянии сахарного диабета как фактора риска развития более выраженной эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования у пациентов с ГБ. Подтверждением этому являются полученные данные о зависимости степени выраженности структурно-функциональных изменений сосудистого русла и концентрации биомаркеров фиброза и вазоконстрикции в зависимости от наличия или отсутствия СД у пациентов с ГБ. Более существенные структурно-функциональные изменения в виде выраженной жёсткости крупных сосудов и

более значимое уменьшение плотности капиллярной сети (ПКС) были выявлены в группе ГБ в сочетании с СД. Впервые изучено влияние терапии иАПФ Периндоприл на морфофункциональное состояние сосудистого русла на всех уровнях и концентрацию биомаркеров у больных ГБ с и без СД. На фоне проводимой терапии Периндоприлом в дозе 10 мг в сутки в течение 12 месяцев отмечено не только нормализация уровня АД, но восстановление некоторых параметров морфофункционального состояния сосудистой стенки на всех уровнях. Отмечается улучшение структурно-функциональных параметров в группе ГБ без СД 2 типа с практически полностью восстановленными функциями и нормализацией уровней биомаркеров. В группе ГБ с СД 2 типа выявлена положительная тенденция функциональных параметров на уровне артериол и капилляров. Увеличение плотности капиллярной сети в группе ГБ с СД 2 типа, а также снижение креатинина и повышение скорости клубочковой фильтрации говорит не только о нефропротективном действии Периндоприла, но и о профилактике осложнений СД на микрососудистом уровне;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что в них поставлена и решена научная проблема диагностики и лечения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ, в том числе и с сахарным диабетом на фоне лечения Периндоприлом. Данные, полученные по результатам проведенного исследования, могут внести существенный вклад в персонализированную медицину;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты проведённого исследования Приваловой Екатерины Алексеевны на тему «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения периндоприлом» внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также 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), при изучении дисциплин Клиническая медицина читаемых студентам (ординаторам, аспирантам) по направлению 31.05.01 Лечебное дело, Акт №28-У от 28.01.2022

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)** Принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения периндоприлом» (исполнитель Привалова Екатерина Алексевна) Выписка из Протокола №05-21 очередного заседания Локально этического комитета от 10.03.2021 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация** Диссертационная работа, соответствует специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05- Кардиология)

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

По результатам исследования автором опубликовáно 4 работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий; 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Привалова Екатерина Алексеевна. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. / Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С. // **Рациональная**

Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. - 15(3). С. 328-334. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334;

2) Привалова Екатерина Алексеевна. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертонией в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. / Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Хабарова Н.В. // **Кардиология.** – 2020. - 60(1). С. 4–9. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888;

3) Привалова Екатерина Алексеевна. Оценка динамики уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования у больных ГБ, в том числе в сочетании с СД 2 типа на фоне 12-месячного лечения Периндоприлом А. / Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Кожевникова М.В., Зекцер В.Ю., Лишута А.С., Ильгисонис И.С. // **Кардиология.** – 2022. - 62(1). С. 24-31. DOI:10.18087/cardio.2022.1.n1890;

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Privalova Ekaterina Alekseevna. Effects of perindopril on levels of endothelial dysfunction biomarkers in chronic heart failure patients with mid-range ejection fraction after 12-month therapy. / Ilgisonis I.S., Danilogorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Belenkov Yu.N., Kozhevnikona M.V., Shakaryants G.A., Shchendrigina A.A., Privalova E.A. // **European Journal of Heart Failure.** – 2019. - 21 (Suppl. S1) С. 410. DOI:10.1002/ejhf.1488 [**Scopus+ Web of science**].

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней 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/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Приваловой Екатерины Алексеевны «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения периндоприлом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. (14.01.05) - 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 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 2 февраля 2022 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) _____Н.И. Соломахина