

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.01
(Д 208.016.01), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 марта 2023г, № 04

О присуждении Кабуровой Анастасии Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Связь микробиоты кишечника с новыми молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда и системного воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка» по специальности 3.1.20. (Кардиология) принята к защите 21.12.2022г (протокол заседания № 18) диссертационным советом 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012г.

Соискатель Кабурова Анастасия Николаевна, 30.08.1991 года рождения, в 2015г с отличием окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.

Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело», работает в должности младшего научного сотрудника отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и начальника отдела международных связей и сотрудничества по внутреннему совместительству.

Диссертация выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Драпкина Оксана Михайловна, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Кисляк Оксана Андреевна – заведующая кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва), и

доктор медицинских наук, профессор Виллевалде Светлана Вадимовна – начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва), в положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН Фоминым Виктором Викторовичем – заведующим кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, указала, что

диссертация Кабуровой Анастасии Николаевны «Связь микробиоты кишечника с новыми молекулярными и генетическими маркерами фиброза миокарда и системного воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – определение значимости состава и метаболитов кишечной микробиоты как перспективных звеньев патогенеза при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, что имеет важное значение для практической кардиологии. По своей актуальности, научной и практической новизне, достоверности полученных результатов диссертация соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 28.08.2017г. №1024, от 21.10.2018г. №1168 и др., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кабурова А.Н., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Соискатель имеет 34 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликованы 9 работ, из них: 6 статей в рецензируемых научных медицинских журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования Scopus и Web of Science, и 3 тезиса в материалах зарубежных конгрессов. В 6 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций – 62 страницы.

Все заявленные Кабуровой Анастасией Николаевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в

печатных изданиях и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Кабурова А.Н. Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Корецкий С.Н., Макаров В.В., Покровская М.С., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Ефимова И.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2021, Т.20, №4. – С.58-66. doi:10.15829/1728-8800-2021-2834.
2. Кабурова А.Н. Связь состава микробиоты кишечника с объемом внеклеточного матрикса, оцененного методом T1-картирования миокарда, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Корецкий С.Н., Макаров В.В., Покровская М.С., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Вишнякова М.В., Ефимова И.А., Абраменко А.С. // Профилактическая медицина – 2021. Т.24, №11. – С.28-35. doi:10.17116/profmed20212411128.
3. Кабурова А.Н. Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса / Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Яфарова А.А., Корецкий С.Н., Покровская М.С., Макаров В.В., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Ефимова И.А., Серебрянская З.З. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2022. – Т.21, №9. – С.13-22. doi:10.15829/1728-8800-2022-3315.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Ливзан Марии Анатольевны – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, ректора, заведующей кафедрой факультетской терапии и

гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного внештатного специалиста-терапевта Сибирского федерального округа Минздрава России (г. Омск);

Чесниковой Анны Ивановны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главного внештатного специалиста по терапии Минздрава России в Южном федеральном округе (г. Ростов-на-Дону);

Якушина Сергея Степановича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Рязань).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость. Указано, что впервые было получено подтверждение роли кишечной микробиоты в развитии состояния системного вялотекущего воспаления и фиброза миокарда при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, которые оценивались современными лабораторными и инструментальными методами. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые проведено комплексное изучение состава кишечной микробиоты (КМ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и его связи с широким спектром маркеров системного вялотекущего воспаления, эндотоксемии, биохимических, генетических и инструментальных маркеров фиброза и дисфункции миокарда;

установлена низкая относительная представленность родов бактерий, характеризующих здоровую КМ и относящихся к продуцентам короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), при ХСНсФВ: *Faecalibacterium* (p=0,001), *Lactobacillus* (p=0,031), *Lachnoclostridium* (p=0,016), *Gemmiger* (p<0,001), *Oscillospira* (p=0,032), неклассифицированный род семейства *Lachnospiraceae* (p=0,030), *Roseburia* (p=0,026), *Eubacterium* (p=0,004), а также изменение относительной представленности условно-патогенных родов: *Pseudomonas* (p=0,024), *Atopobium* (p=0,015), *Peptococcus* (p=0,035), *Haemophilus* (p=0,011), *Candidatus Soleaferrea* (p=0,033);

определены более высокие уровни микробных маркеров – триметиламин-N-оксида (ТМАО) и липополисахарида (ЛПС) при ХСНсФВ, чем в контрольной группе (p<0,001 и p=0,018 соответственно);

показано, что при ХСНсФВ низкая относительная представленность *Faecalibacterium* ассоциирована с высоким уровнем интерлейкина (IL)-1 β (p=0,018) и низким уровнем ЛПС (p=0,035); низкая относительная представленность *Haemophilus* ассоциирована со снижением уровня IL-1 β (p=0,025); низкая относительная представленность рода *Oscillospira* ассоциирована с низким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (p=0,036) и высоким уровнем IL-6 (p=0,036); низкая относительная представленность родов *Eubacterium* и *Peptococcus* ассоциирована со снижением уровня ЛПС (p=0,026 и p=0,043 соответственно); высокая

относительная представленность рода *Pseudomonas* ассоциирована с ростом уровня ЛПС ($p=0,020$);

в группе пациентов с ХСНсФВ выявлены ассоциации: низкой относительной представленности рода *Gemmiger* с высоким уровнем С-терминального пропептида проколлагена I типа ($p=0,025$); низкой относительной представленности *Lactobacillus* – с низкой экспрессией микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК) -183-3p ($p=0,040$); низкой относительной представленности *Oscillospira* – с высокой экспрессией микроРНК: -183-3p ($p=0,006$), -21-3p ($p=0,021$), -545-5p ($p=0,031$); низкой относительной представленности неклассифицированного рода *Lachnospiraceae* – с ростом экспрессии микроРНК -193b-3p ($p=0,014$); низкой относительной представленности *Roseburia* и *Eubacterium* – с более низким уровнем ТМАО ($p=0,005$ и $p=0,041$ соответственно);

продемонстрирована ассоциация низкой относительной представленности рода *Lactobacillus* ($p=0,003$) с низким уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при ХСНсФВ. В этой же группе установлено, что низкая относительная представленность рода *Gemmiger* ассоциировалась с более высоким уровнем NT-proBNP ($p=0,049$); высокая относительная представленность рода *Candidatus Soleaferrea* коррелировала с низким уровнем NT-proBNP ($p=0,017$);

установлено, что у пациентов с ХСНсФВ снижение относительной представленности продуцирующих КЦЖК бактерий родов *Faecalibacterium* и *Lachnoclostridium* ($p=0,038$ и $p=0,010$ соответственно) связано с увеличением объема внеклеточного матрикса.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

результаты исследования расширяют представления о роли в развитии ХСНсФВ нарушений состава КМ – снижения относительной представленности бактерий, продуцирующих КЦЖК, выявленного на

основании применения метода секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК), а также роста уровня ТМАО и ЛПС;

продемонстрирована связь состава КМ с маркерами фиброза миокарда, системного воспаления, эндотоксемии, NT-proBNP и данными T1 картирования у пациентов с ХСНсФВ – золотого стандарта неинвазивной оценки фиброза миокарда;

полученные данные обосновывают перспективу оценки КМ в качестве компонента патогенеза ХСНсФВ и дополняют данные о составе КМ, описанные ранее для больных с ХСН и фракцией выброса левого желудочка <50%.

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

показана возможность использования состава КМ в качестве новой терапевтической мишени в комплексной терапии ХСНсФВ, а также как показателя для мониторинга коррекции бактериального состава кишечника;

продемонстрирована целесообразность определения относительной представленности родов *Haemophilus*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Pseudomonas*, *Eubacterium*, *Peptococcus* для оценки состояния системного вялотекущего воспаления пациентов с ХСНсФВ;

исследование способствует разработке принципов коррекции патогенетических звеньев ХСНсФВ с помощью модификации состава и метаболизма КМ, и вносит вклад в развитие трансляционной медицины;

полученные данные об особенностях состава КМ и микробных маркеров у пациентов с ХСНсФВ, а также о связи бактериального состава кишечника с маркерами фиброза миокарда и системного вялотекущего воспаления могут быть использованы в работе кардиологов и терапевтов на уровне амбулаторного и стационарного звена здравоохранения, в работе кафедр, отделов, лабораторий научно-исследовательских и научно-образовательных учреждений, занимающихся проблемами изучения

механизмов развития, профилактики и лечения ХСНсФВ. Результаты исследования внедрены в работу терапевтического и кардиологического отделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается дизайном, соответствующим цели и задачам, достаточным по количеству клиническим материалом (n=76), использованием современных высокотехнологичных клиническо-инструментальных и биохимических методов: эхокардиография; иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, LAL-теста; секвенирование 16S рРНК; T1-картирование миокарда при магнитно-резонансной томографии. Статистическая обработка данных проведена с использованием среды анализа данных R 3.5.1. Фильтрация рядов и классификация по таксонам проводились в программе QIIME. При анализе данных использованы критерии Манна-Уитни и Фишера, модель логистической регрессии с оценкой отношения шансов и 95% доверительных интервалов, корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя заключается в организации и проведении всех этапов исследования: разработка протокола исследования и базы данных; анализ медицинской документации; отбор пациентов; проведение врачебного осмотра пациентов; организация проведения инструментальных и лабораторных методов обследования, направление на биобанкирование крови; проведение теста с шестиминутной ходьбой, заполнение опросников по питанию и форм Шкалы оценки клинического состояния больного с хронической сердечной недостаточностью; сбор и подготовка биоматериала к транспортировке в лабораторию; участие в проведении и анализе данных магнитно-резонансной томографии сердца с T1-картированием миокарда, обработка данных и их введение в базу; участие в статистическом анализе;

подготовка статей и докладов по теме исследования.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующее критическое замечания, не имеющие принципиального характера и не снижающие значимости выполненной диссертационной работы:

Официальный оппонент д.м.н., профессор Кисляк О.А. в своем отзыве дала комментарии и вопросы, из которых к критическим можно отнести следующий вопрос: На основании чего автор указал, что у пациентов с ХСНсФВ была артериальная гипертония III стадии, т. к. это подразумевает наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней или других атеросклеротических заболеваний? В связи с этим оппонент хотел бы уточнить наличие в группе контроля полиморбидной патологии.

Соискатель Кабурова А.Н. привела такую аргументацию: III стадия артериальной гипертонии указана на основании классификации, представленной в клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых», разработанных Российским кардиологическим обществом в 2020г. В этом документе к III стадии относят пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, к которым отнесена и ХСНсФВ. Что касается вопроса о полиморбидности, то при наборе пациентов в исследование, в том числе и в группу контроля, мы не включали лиц с рядом патологических состояний, таких как сахарный диабет, хроническая болезнь почек ≥ 4 стадии, перенесенный инфаркт миокарда, ожирение ≥ 2 степени и других, что ограничивало спектр коморбидных состояний и в контрольной и в основной группе.

Официальный оппонент д.м.н., профессор Виллевалде С.В. задала четыре вопроса, из них к критическим можно отнести первый: Как можно объяснить выявленные по данным корреляционного анализа прямые связи родов *Faecalibacterium*, *Eubacterium* и *Peptococcus* с уровнем липополисахарида грамотрицательных бактерий?

Соискатель Кабурова А.Н. дала аргументированный ответ: Природа прямой связи *Faecalibacterium*, *Eubacterium* и *Peptococcus* с уровнем липополисахарида не могла быть оценена в рамках дизайна исследования. Возможно, связь между этими параметрами кроется не непосредственно в уровне относительной представленности бактерий данных родов, а в их взаимодействии с другими представителями КМ.

Также в ходе защиты диссертации 3 человека (все члены диссертационного совета) задали по исследованию вопросы, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Кабурова А.Н. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

На заседании 15 марта 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение актуальной научно-практической задачи кардиологии по изучению патогенетической связи КМ с фиброзом миокарда и системным вялотекущим воспалением у пациентов с ХСНсФВ, что является существенно важным для практической медицины, присудить Кабуровой А.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.1.20. (Кардиология), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания,
заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор  Шальнова Светлана Анатольевна

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук  Бочкарева Елена Викторовна

«15» марта 2023 г.