

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.02 (Д 208.054.04),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25.09.2023 № 36

О присуждении Кушнаревой Екатерине Алексеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа» по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 19.06.2023 г., протокол № 34 диссертационным советом 21.1.028.02 (Д 208.054.04), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 26.01.2023 № 54/нк).

Соискатель Кушнарева Екатерина Алексеевна 1994 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2022 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по специальности 3.1.20. Кардиология.

Работает младшим научным сотрудником Научно-исследовательской группы кардиоонкологии Научного центра мирового уровня "Центр персонализированной

медицины" при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов и научно-исследовательской группе кардиоонкологии Научного центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины" Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** — доктор медицинских наук, профессор Моисеева Ольга Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, руководитель; Институт сердца и сосудов, директор.

**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 имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ, профессор кафедры;

**Баллюзек Марина Феликсовна** — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии наук, администрация, заместитель главного врача по медицинской части  
дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном

отзыве, подписанном Васюком Юрием Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, ученым секретарем ФГБОУ ВО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ, заведующим кафедрой госпитальной терапии №1, указала, что диссертационная работа Кушнаревой Е.А. является законченным научно-квалификационным трудом, который обосновывает необходимость расширенного кардиоваскулярного мониторинга онкологических пациентов на фоне противоопухолевой иммунотерапии и в котором представлены данные о предиктивной ценности в отношении неблагоприятных исходов и развития ряда сердечно-сосудистых осложнений.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Гендлина Г.Е. содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Баллюзек М.Ф. имеется 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 13 (75/61) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 (33/30) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 (30/27) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Кушнарева, Е.А. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев / Е.А. Кушнарева, О.М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. - №11. – С.185-191.

2. Кушнарeв, В.А. Оценка в биоптатах немелкоклеточных карцином легкого экспрессии PD-L1 с применением алгоритма нейросетевого анализа / В.А. Кушнарeв, Н.А. Матяшина, В.А. Шапкина [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т.82. - №6. – С.24-28.
3. Кушнарeва, Е.А. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами / Е.А. Кушнарeва, Т.Н. Шугинова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26. - №12. – С.66-70.
4. Kushnareva, E. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure / E. Kushnareva, V. Kushnarev, A. Artemyeva [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol.8. - №759972. – С.1-8
5. Kushnareva, E. Case Report: Multiple Causes of Cardiac Death After the First Infusion of Atezolizumab: Histopathological and Immunohistochemical Findings / E. Kushnareva, M. Stepanova, E. Artemeva [et al.] // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol.13. - №871542. – С.1-5

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России **Болдуевой Светланы Афанасьевны** (г. Санкт-Петербург);

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России **Чесниковой Анны Ивановны** (г. Ростов-на-Дону)

В отзывах указано, что диссертационная работа Кушнарeвой Екатерины Алексеевны является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решаются актуальные задачи современной кардиоонкологии.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетентности и большим опытом в области кардиоонкологии, активным их вовлечением в организацию кардиоонкологической помощи, а также наличием научных публикаций по темам, затрагиваемым в диссертационной работе.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**доказана** прогностическая ценность исходного значения индекса Tei в отношении развития нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий на фоне противоопухолевой иммунотерапии;

**определены** факторы, влияющие на степень снижения фракции выброса левого желудочка на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа;

**подтверждено** наличие экспрессии белка PD-L1 в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза и отсутствие экспрессии у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний;

**выявлена** зависимость экспрессии белка PD-L1 в миокарде от конечного диастолического объема, фракции выброса левого желудочка, уровня лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**усовершенствован** протокол первичного обследования и динамического наблюдения онкологических пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек;

**установлено** отсутствие прогностической ценности текущей стратегии выделения пациентов высокого риска развития кардиотоксичности на выборке пациентов, включенных в диссертационное исследование;

**изложены** доказательства наличия экспрессии белка PD-L1, который является мишенью для ряда ингибиторов контрольных точек, в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии;

**изучены и определены** факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов на фоне противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа;

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

**дополнен** эхокардиографический протокол кардиоонкологического обследования пациентов с показаниями к иммунной противоопухолевой терапии;

**представлены** рекомендации по выполнению ультразвукового исследования сонных артерий исходной и на фоне терапии ингибиторами контрольных точек

иммунного ответа для оценки темпов прогрессирования атеросклероз;  
**создана** модель оценки риска развития нетромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты клинического и инструментального обследования получены на достаточном по объему материале исследования (ретроспективный анализ 150 пациентов, проспективное наблюдение за 60 пациентами). Проявления кардиотоксичности оценивались согласно общепринятым критериям, эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование сонных артерий, суточное мониторирование ЭКГ выполнены на аппаратуре экспертного класса с соблюдением всех необходимых технических требований. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватными методами статистического анализа;

**теория** построена на известных, проверяемых данных, полученных в ходе компьютерного математического анализа и сборе клинических данных, представленные результаты согласуются, дополняют и значимо расширяют данные, опубликованные другими авторами по теме диссертационного исследования;

**идея базируется** на анализе результатов экспериментальных исследований о роли PD-1/PD-L1 сигнального пути в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, опубликованных клинических случаев развития миокардитов, ассоциированных с противоопухолевой иммунотерапией, ретроспективных исследований по проблеме диссертации;

**установлено** соответствие полученных данных и научных положений мировому уровню исследований в области кардиоонкологии, что подтверждается наличием публикаций в международных рецензируемых изданиях.

**Личный вклад** соискателя состоит в активном участии во всех этапах работы: сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн работы, определены её этапы, проведен отбор материала для гистологического и иммуногистохимического исследований, выполнен набор и обработка архивного материала, включение пациентов в проспективное наблюдение, сформирована база данных, самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных,

интерпретированы полученные результаты и сопоставлены с данными литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы, материалы апробированы на профильных международных конгрессах.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Кушнарева Екатерина Алексеевна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 25.09.2023 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Кушнарева Екатерина Алексеевна ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология за решение научной задачи, определения предикторов развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, имеющей значение для развитие современной кардиоонкологии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.20. Кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
профессор, академик РАН

Е.В. Шляхто

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
доктор медицинских наук,  
профессор

А.О. Недошивин



25.09.2023