

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.04 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 18.09.2017г. № 29

О присуждении Григоровой Юлии Николаевне, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки  
и возможности его коррекции"

по специальностям: 14.01.05 — кардиология,

14.03.03 — патологическая физиология

принята к защите 29.05.2017, протокол №28 диссертационным советом

Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного  
учреждения "Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (приказом Министерства  
здравоохранения Российской Федерации от 12.07.2017 №419 Учреждение  
переименовано в федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А.  
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

(197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2, приказ 1617нк от 15.12.2015).

Соискатель Григорова Юлия Николаевна 1990 года рождения.

В 2013 году соискатель окончила государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2016 году окончила аспирантуру и освоила программу подготовки научно-педагогических кадров при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении "Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает лаборантом-исследователем в Институте экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательском отделе микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Научные руководители:**

доктор медицинских наук Багров Алексей Яковлевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской Академии Наук, лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, главный научный сотрудник;

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Галагудза Михаил Михайлович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной медицины, директор.

#### **Официальные оппоненты:**

Хирманов Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины» имени



А.М. Никифорова МЧС России, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий;

Николаев Валентин Иванович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра патологической физиологии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** - ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург), в своем положительном отзыве, подписанном Черкашиным Дмитрием Викторовичем, доктором медицинских наук, доцентом, кафедра военно-морской терапии, начальник и Цыганом Василием Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра патологической физиологии, заведующий

указала, что диссертационное исследование является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и получены новые научные данные, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, представляющей интерес для современной биомедицинской науки, имеющей важное значение в области кардиологии и патологической физиологии - разработка фармакологических способов коррекции фиброза сосудистой стенки.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ (71 с./ 46 с.), в том числе по теме диссертации 4 работы (54 с./ 38 с.), опубликованных в рецензируемых изданиях — 4 (54 с./ 38 с.). В этих публикациях достаточно полно отражены наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Grigorova, Y. A monoclonal antibody to an endogenous sodium pump inhibitor marinobufagenin reverses aortic remodeling and stiffness in normotensive rats on a

high salt intake / Y. Grigorova, O. Juhasz, V. Zernetkina, K. Fishbein, E.G. Lakatta, O.V. Fedorova, A.Y. Bagrov // American Journal of Hypertension. - 2016 - Vol. 29 N 5. - P. 641-646.

2. Fedorova, O.V. Marinobufagenin-induced vascular fibrosis is a likely target for mineralocorticoid antagonists / O.V. Fedorova, I.V. Emelianov, K.A. Bagrov, Y.N. Grigorova, W. Wei, O. Juhasz, E.V. Frolova, C.A. Marshall, E.G. Lakatta, A.O. Konradi, A.Y. Bagrov // Journal of Hypertension. - 2015. - Vol. 33 N 8. - P. 1602-1610.

3. Zazerskaya, I.E. Magnesium sulfate potentiates effect of Digifab on Marinobufagenin-induced Na/K-ATPase inhibition / I.E. Zazerskaya, V.V. Ishkaraeva, E.V. Frolova, N.G. Solodovnikova, Y.N. Grigorova, C.D. Adair, O.V. Fedorova, A.Y. Bagrov // American Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 26 N 11. - P. 1269-1272.

4. Григорова, Ю.Н. Кардиотонические стероиды: основные эффекты, терапевтические подходы / Ю.Н. Григорова, А.Я. Багров, О.В. Федорова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2016. - №1 (57). - С. 11-26.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

Митрейкина Владимира Филипповича доктора медицинских наук, профессора кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Куликова Александра Николаевича доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача Клиники по медицинской части ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Новикова Владимира Игоревича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-



Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

В отзывах указано, что диссертационное исследование Григоровой Ю.Н. является завершенной научно-исследовательской работой, в которой решена актуальная задача, имеющая существенное значение для улучшения результатов лечения сердечно-сосудистых патологий, а полученные данные позволяют комплексно подходить к лечению артериальной гипертензии и могут быть рекомендованы для дальнейшей разработки антифибротической терапии.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и наличием соответствующих публикаций.

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

**разработана** научная концепция о механизме, лежащем в основе развития фиброза сосудистой стенки в условиях солевой нагрузки и сахарного диабета 2 типа;

**предложена** концепция нового диагностического метода определения биомаркера повышенной сосудистой жесткости;

**доказана** теоретическая и экспериментальная перспективность разработки антифибротической терапии на основе канренона и моноклональных антител к маринобуфагенину;

**введено** новое понятие - «АД-независимый профибротический эффект маринобуфагенина».

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

**доказано, что** маринобуфагенин оказывает профибротический эффект на стенку сосуда;

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс различных методов исследования, позволяющих

оценить степень фиброза сосудистой стенки у животных, а также выявить лежащий в основе этого патологического процесса механизм.

**изложены** возможности снижения фиброза в сосудистой стенке на основе иммунонейтрализации маринобуфагенина и антагонизма с канреноном;

**раскрыт** внутриклеточный сигнальный каскад профибротического действия маринобуфагенина за счет активации 2-х сигнальных путей: PLC $\gamma$ -PKC $\delta$ -Fli-1 и TGF- $\beta$  – SMADs.

**изучена** связь профибротического эффекта МБГ с артериальным давлением у нормотензивных животных.

**проведена модернизация** существующих подходов к антифибротической терапии фиброза сосудистой стенки.

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

**разработан** способ измерения маринобуфагенина в плазме и моче, как маркера повышенной сосудистой жесткости, а также способы фармакологической коррекции фиброза сосудистой стенки у животных;

**определены** перспективы дальнейшей разработки и внедрения в практику диагностического метода определения профибротического маркера в плазме крови, а также патогенетически обоснованной антифибротической терапии;

**создана** система рекомендаций, позволяющих говорить об апробации и применении полученных данных в клинических исследованиях;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию и разработке препаратов для антифибротической терапии фиброза сосудистой стенки.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,**

**что для экспериментальных работ** результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов в различных условиях;

**теория** построена на известных, проверяемых данных об основных эффектах маринобуфагенина и согласуется с опубликованными результатами научных



исследований по теме фиброза в сердечно-сосудистой системе;

**идея базируется** на обобщении передового опыта и анализе научных работ, посвященных изучению кардиотонических стероидов, их эффектов, а также механизму фиброза в сердечно-сосудистой системе;

**использованы** полученные данные, сравнивающие авторские результаты и данные, полученные в ранее опубликованных работах;

**установлена** новизна полученных данных при сравнении с отечественными и зарубежными работами;

**использован** достаточный объем исследований на всех этапах работы с адекватными методами статистической обработки данных, вероятность ошибки исключалась включением в анализ контрольной группы, получены воспроизводимые результаты в последовательных сериях экспериментов.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора на всех этапах работы, в том числе в обосновании актуальности темы исследования, формулировании цели; в получении исходных данных при проведении экспериментов на лабораторных животных; в обработке и интерпретации полученных данных; в подготовке основных публикаций по выполненной работе в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных; в апробации результатов исследования - представлении полученных результатов на международных и российских конференциях; в формулировании выводов, положений и рекомендаций значимых как для науки, так и для практической кардиологии.

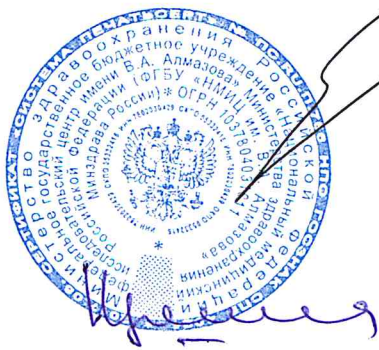
На заседании 18 сентября 2017 года диссертационный совет Д 208.054.04 принял решение присудить Григоровой Ю.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 14 докторов наук по специальности: 14.01.05 – кардиология (медицинские науки) и 3 доктора наук по специальности: 14.03.03 — патологическая физиология (медицинские науки), участвовавших

в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за — 21, против — нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 208.054.04  
доктор медицинских наук,  
профессор



Шляхто Е.В.

Недошивин А.О.

18.09.2017г.