

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д208.054.04,
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 22.03.2021 № 64

О присуждении Гаврилюк Наталье Дмитриевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Значение полиморфизмов кандидатных генов в развитии аневризмы восходящего отдела аорты» по специальности 14.01.05 — кардиология

принята к защите 21.12.2020, протокол № 61 диссертационным советом

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 30.10.2020 № 661/нк).

Соискатель Гаврилюк Наталья Дмитриевна 1988 года рождения.

В 2011 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

В 2020 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: 14.01.05 – «кардиология».

Работает научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель — доктор медицинских наук Моисеева Ольга Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИО некоронарогенных заболеваний сердца, заведующая.

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы», первичное сосудистое отделение, заведующий;

Болдуева Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (г. Краснодар) в своем положительном отзыве, подписанном Барбухатти Кириллом Олеговичем, доктором медицинских наук, заведующим кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, указала, что диссертационное исследование Гаврилюк Н.Д. является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача – изучены новые наследственные факторы риска развития аневризмы восходящего отдела аорты.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат. В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Болдуевой С.А. имеется 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора Затейщикова Д.А. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы). В отзыве ведущей организации ФГБОУ ВО «КубГМУ Минздрава России» имеется 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 44 (187/120) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 20 (78/50) работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 6 (42/29). В этих публикациях в полной мере отражены основные и 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. Гаврилюк, Н.Д. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Гаврилюк Н. Д., Иртюга О. Б., Дружкова Т.А. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.126, №10. – С.65-69.
2. Гаврилюк, Н.Д. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения / Н.Д. Гаврилюк, В.Е. Успенский А.Б.Малашичева [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т.1, №3. – С.6-20.

3. Жуков, В.А. Анализ аллельного полиморфизма гена АСТА2 у пациентов с несемейной аневризмой восходящего отдела аорты с помощью пиросеквенирования / Жуков В.А., Жернаков А.И., Гаврилюк Н.Д. [и др.] // Молекулярная медицина. 2016. – Т. 14., № 2. - С.45-49.
4. Иртюга, О.Б. Роль остеопонтина и матриксной металлопротеиназы -9 в формировании аневризмы грудного отдела аорты / Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Гаврилюк Н.Д. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.123, №7. - С.73–77.
5. Иртюга, О.Б. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии / Иртюга О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. - Т.99, №1. - С. 14-18.
6. Костина Д.А., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Гаврилюк Н.Д., Моисеева О.М., Иртюга О. Б., Успенский В.Е., Костарева А.А., Малашичева А.Б. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток при аневризме аорты. Цитология. 2013. Т. 55.№10. С. 725-731.
7. Гаврилюк, Н.Д. Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты (обзор литературы). Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез / Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Иртюга О.Б. [и др.] // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии. – 2013. – Т.21, №4. – С.5-11.
8. Успенский, В.Е. Двустворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты (обзор литературы) Часть II Диагностика и лечение / Успенский В.Е., Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б. [и др.] // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии. – 2013. - Т. 21, №4. - С.12-18.
9. Kostina, D.A. Functional properties of smooth muscle cells in ascending aortic aneurysm / Kostina D.A., Gavriliuk N.D., Moiseeva O.M. [et al.] // Cell and Tissue Biology. – 2014. - Т.8, №1. - С.61-67.

10. Zhernakov, A. s-dePooler: determination of polymorphism carriers from overlapping DNA pools / A. I. Zhernakov, A. M. Afonin, N. D. Gavriliuk [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2019. – Vol. 20. – P. 45-49.
11. Гаврилюк, Н.Д. Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в развитии аневризмы восходящего отдела аорты / Гаврилюк Н.Д., Иртыуга О.Б., Дружкова Т.А. [и др.] // Тезисы российского кардиологического конгресса. – 2015. - С.158.
12. Gavriliuk, N. Extracellular matrix protein imbalance and matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms formation / Gavriliuk N., Irtyuga O., Smagina L [et al.] // Journal of Hypertension. - Volume 31, e-Supplement 1, June 2013, ESH 2013 Abstract Book, e156.
13. Gavriliuk, N. Role of matrix metalloproteinase single nucleotide polymorphisms in thoracic aortic aneurysm development / Gavriliuk N., Uspenskiy V., Moiseeva O. [et al.] // European Heart Journal. – 2015 . - Volume 36 Abstract Supplement ESC 2015. - P. 1160.
14. Gavriliuk, N. Association of matrix metalloproteinase 2 and 9 genes single nucleotide polymorphisms with matrix metalloproteinase activity and thoracic aortic aneurysm development / Gavriliuk N., Uspensky E., Moiseeva O. // European Heart Journal. – 2014. – Volume 35 (Abstract Supplement, ESC2014)- P. 301.
15. Gavriliuk, N. Arterial pressure waveform characteristics in patients with ascending aortic aneurysm and bicuspid aortic valve / Gavriliuk N., Druzhkova T.A., Irtyuga O., [et al.] // Journal of Hypertension. - Volume 32.- e-Supplement 1, 2014, ESH 2014 Abstract book- e136.
16. Irtyuga, O. Role of extracellular matrix proteins, matrix metalloproteinase activity and arterial stiffness in ascending aorta dilatation / Irtyuga O., Gavriliuk N., Smagina L [et al.] // European Heart Journal. – Volume 34, e-Supplement 1, ESC 2013 Abstract book, P.4763.
17. Kostina, A.S. Notch-dependent regulation of endothelial-to-mesenchymal transition is impaired in aortic endothelial cells of BAV patients / Kostina

A.S., Gavriiliuk, N.D., Uspensky V.E. [et al.] // Cardiovascular Research. - Volume 103, Issue supplement 1, 15 July 2014, P S32.

18. Гаврилюк, Н.Д. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения / Н.Д. Гаврилюк, В.Е. Успенский А.Б. Малашичева [и др.] // Трансляционная медицина. 2-е изд. [под ред. Шляхто Е.В.] Изд. "Инфо-Ра". Санкт-Петербург. – 2015. - С.53-75.
19. Гаврилюк, Н.Д. Полиморфизмы генов и активность матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой грудного отдела аорты // Сборник тезисов двадцатой Санкт-Петербургской ассамблеи молодых ученых и специалистов. – 2015. - С. 201.
20. Гаврилюк, Н.Д. Поиск биомаркеров острой и хронической диссекции восходящей аорты // Сборник тезисов двадцать первой Санкт-Петербургской ассамблеи молодых ученых и специалистов. – 2016. - С. 196.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

кандидата медицинских наук, доцента **Исакова Владимира Анатольевича**, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

доктора медицинских наук, доцента **Разина Владимира Александровича**, профессора кафедры факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск).

В отзывах указано, что диссертационная работа Гаврилюк Н.Д. является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором решена актуальная научно-практическая задача — изучены новые наследственные факторы риска развития аневризмы восходящего отдела аорты. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой научной компетентностью и большим практическим опытом в области кардиологии, а также наличием соответствующих научных

публикаций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию о наследственных факторах риска развития аневризмы восходящего отдела аорты;

предложено использование генотипирования полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ для выявления групп высокого риска развития аневризмы восходящего отдела аорты;

доказана ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с развитием аневризмы восходящего отдела аорты и отсутствие мутаций в кодируемых областях гена *ACTA2* при несемейной несиндромной аневризме восходящего отдела аорты.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны положения, расширяющие представления о причинах развития несемейной несиндромной аневризмы восходящего отдела аорты;

применительно к проблематике диссертации результативно

использован современный метод секвенирования нового поколения – пиросеквенирование; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, а также анализ клинических и лабораторных показателей, включая исследование интраоперационного материала аорты с помощью вестерн-блота и зимографии;

изложены доказательства участия матриксных металлопротеиназ и значение полиморфных вариантов генов, кодирующих их синтез, в патогенезе аневризмы восходящего отдела аорты;

раскрыта связь скорости пульсовой волны с наличием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови и ткани аорты в группе больных с аневризмой восходящего отдела аорты и в группе сравнения;

проведена модернизация существующего подхода к генетическому обследованию больных с несемейной несиндромной аневризмой восходящего

отдела аорты.

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

разработаны и внедрены рекомендации по исследованию полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP9*, *MMP13* для выявления групп высокого риска развития аневризмы восходящего отдела аорты;

обоснована нецелесообразность рутинного определения мутаций гена *ACTA2* у лиц с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты;

созданы практические рекомендации по определению дополнительных наследственных факторов риска развития аневризмы восходящего отдела аорты;

показана возможность использования пиросеквенирования нового поколения с пулированием для выявления редких полиморфных вариантов генов на примере больных с аневризмой восходящего отдела аорты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном по объему материале исследования (335 пациентов) с проведением обследования при помощи адекватных лабораторных и инструментальных методик с учетом поставленных задач;

теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами диссертационного исследования;

идея исследования базируется на анализе большого объема практических данных, обобщении значительного опыта выполненной работы, использованы современные методики сбора и обработки исходной информации;

Личный вклад соискателя состоит в участии во всех этапах работы, в том числе — обосновании актуальности темы, формулировании цели и разработке дизайна исследования, в получении исходных данных при обследовании пациентов, создании базы данных, обработке и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе; в формулировании выводов, положений и рекомендаций, значимых как для науки, так и для практической кардиологии.

На заседании 22.03.2021 года диссертационный совет Д 208.054.04 принял решение присудить Гаврилюк Н.Д. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 12 докторов наук по специальности 14.01.05 — кардиология, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



Конради А.О.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук,
профессор

Недошивин А.О.

Председатель комиссии
по предварительному рассмотрению
диссертации
доктор медицинских наук, профессор

Карпенко М.А.

Члены комиссии
по предварительному рассмотрению диссертации:

доктор медицинских наук, профессор

Кулешова Э.В.

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев М.Л.

22.03.2021 г.