

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 ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 02.12.19 №36

О присуждении Костаревой Анне Александровне, гражданину
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетические механизмы развития
идиопатической рестриктивной кардиомиопатии» по специальностям:
14.01.05 — кардиология и 03.02.07 — генетика, медицинские науки
принята к защите 28.06.2019, протокол № 27 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 2, приказ Минобрнауки России
№1617/нк от 15.12.2015.

Соискатель Костарева Анна Александровна 1976 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
«Клиническое и экспериментальное изучение первичной кардиомиопатии,
связанной с мутациями гена десмина» защитила в 2006 году в диссертационном
совете, созданном на базе Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. академика И. П. Павлова.

Работает директором Института молекулярной биологии и генетики
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательских лабораториях молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, детской кардиологии Института перинатологии и педиатрии, научно-исследовательских отделах сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Минздрава России.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Шляхто Евгений Владимирович, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, генеральный директор; профессор, обладатель степени доктора философии по медицинским наукам (MD, PhD) Томас Сеершен, департамент материнства и детства, Каролинский медицинский институт, (г. Стокгольм).

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы», первичное сосудистое отделение, заведующий отделением;

Каплунова Вера Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова», кафедра Госпитальной терапии №1, доцент кафедры;

Захарова Екатерина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Медико-генетический научный Центр им. акад. Н. П. Бочкова», лаборатория наследственных болезней обмена веществ, заведующая лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), г. Томск в своем положительном отзыве, подписанном Рипп Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ведущий научный сотрудник;

Назаренко Марией Сергеевной, доктором медицинских наук, лаборатория популяционной генетики НИИ института медицинской генетики Томского НИМЦ, руководитель лаборатории

указала, что диссертационное исследование Костаревой А.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение в области диагностики и определения прогноза генетически-обусловленных заболеваний сердца.

Соискатель имеет 233 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 35 работ (210/190), опубликованных в рецензируемых научных изданиях — 35 работ (210/190). В этих публикациях достаточно полно 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. Kiselev, A. De novo mutations in FLNC leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy / Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, [et al.] //Hum Mutat. -2018.- Vol. 39.-C.1161-1172.
2. Kostareva, A. Genetic Spectrum of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-generation Sequencing/ Kostareva A., Artem Kiselev, Gudkova A, [et al.] //PLOS One.- 2016.-Vol.-11.-C.e0163362
3. Malashicheva, A. Various lamin A/C mutations alter expression profile of mesenchymal stem cells in mutation specific manner/ Anna Malashicheva, Maria Bogdanova, Arsenii Zabirnyk, , [et al.] // Mol Gen Metab.- 2016.-Vol.115.-C.118-27
4. Smolina, N. Aggregate-prone desmin mutations impair mitochondrial calcium uptake in primary myotubes/ Smolina N, Bruton J, Sjoberg G. [et al.] // Cell Calcium. -2014.-Vol. 56.-C.269-75

5. Gudkova, A. Diagnostic Challenge in Desmin Cardiomyopathy With Transformation of Clinical Phenotypes/ Gudkova A, Kostareva A, Sjoberg G [et al.] // Pediatric Cardiology.- 2012.-Vol.34.-С.467-70
6. Kostareva, A. Deletion in TNNI3 gene is associated with restrictive cardiomyopathy/ Kostareva A, Gudkova A, Sjöberg G, [et al.] // Int J Cardiol.- 2009.-Vol. 131.- 410-412
7. Костарева, А.А. Генетический спектр идиопатической рестриктивной кардиомиопатии / А. А. Костарева, А. Я. Гудкова, Т. М. Первунина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. —2017. — № 1. — С. 39-46.
8. Перепелина, К.И. Влияние мутаций в гене LMNA на миогенную дифференцировку. Первичных сателлитных клеток и клеток линии C2C12 / К. И. Перепелина, Н. А. Смолина, А. С. Забирник [и др.] //Цитология. — 2017. — Т. 59. — № 2. — С. 117-124.
9. Гудкова, А.Я. Мутации и редкие варианты гена десмина в качестве причины развития различных вариантов кардиомиопатий / А. Я. Гудкова, Н. А. Смолина, Е. Н. Семернин [и др.] // Трансляционная медицина. —2014. — № 3. — С. 62-72.
10. Князева, А.А. Экспрессия генов, кодирующих белки Z-диска, при гипертрофии миокарда, вызванной реноваскулярной гипертензией в модели «2 kidney 1 clip» / А. А. Князева, Н. А. Смолина, И. Ю. Кашерининов [и др.] // Трансляционная медицина. —2017. — Т. 4. — № 5. — С. 61-68.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: доктора медицинских наук, профессора **Болдуевой Светланы Афанасьевны**, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И. И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург); доктора медицинских наук, профессора РАН, члена-корреспондента РАН Сычева Дмитрия Алексеевича, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва); доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Воеводы Михаила Ивановича, врио директора ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск). В отзывах указано,

что диссертационная работа А.А. Костаревой является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы исследования молекулярных механизмов развития рестриктивной кардиомиопатии и подбора персонифицированной врачебной тактики при наследственных заболеваниях миокарда. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким квалификационным уровнем в области кардиологии и генетики, большим опытом диагностики сердечно-сосудистых и наследственных заболеваний, а также исследования молекулярно-генетических аспектов развития сердечно-сосудистой патологии, наличием научных работ по проблематике, связанной с темой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о молекулярных механизмах развития заболевания у пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией, в структуре которых важнейшая роль отводится нарушению структуры и функции цитоскелетных белков кардиомиоцитов.

предложены оригинальная научная гипотеза о роли белков цитоскелета в развитии идиопатической рестриктивной кардиомиопатии, а также схема использования в составе комплекса диагностических методов у больных с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией методов генетической диагностики, в частности, секвенирования нового поколения с использованием целевых панелей генов

доказана ведущая роль мутаций в гене *FLNC* в развитии идиопатической рестриктивной кардиомиопатии, в особенности в сочетании с нейромышечной патологией; доказано определяющее влияние постоянной формы фибрилляции предсердий на прогноз пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 18 лет, а также целесообразность использования в клинической практике шкал определения прогноза

хронической сердечной недостаточности в группе пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, расширяющие представления о патогенезе идиопатической рестриктивной кардиомиопатии, закономерностях клинического течения данной нозологии и факторах, определяющих ее прогноз;

применительно к проблематике диссертации результативно

реализованы генетические методы диагностики при рестриктивной кардиомиопатии, что в комплексе со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования позволило определить факторы, влияющие на прогноз заболевания;

изложены доказательства необходимости использования в клинической практике шкал определения прогноза хронической сердечной недостаточности в группе пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией;

раскрыты существенные различия в клиническом течении и прогнозе идиопатической рестриктивной кардиомиопатии в зависимости от возраста дебюта заболевания, наличия клинических проявлений со стороны нейромышечной системы и генотипа пациента. Генотип с причинными вариантами в генах саркомерных белков ассоциирован с низкими показателями десятилетней выживаемости и развитием синдрома внезапной смерти. Наихудший прогноз рестриктивной кардиомиопатии в течение первых пяти лет от начала заболевания определяется в группе пациентов с дебютом клинической симптоматики в возрасте до 5 лет;

изучены особенности патогенома идиопатической рестриктивной кардиомиопатии в зависимости от возраста дебюта заболевания и наличия сопутствующего поражения нейромышечной системы, выявлены новые механизмы реализации патогенного эффекта мутаций в генах цитоскелетных и саркомерных белков, а также генетические детерминанты, определяющие развитие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса,

диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью, не ассоциированной с идиопатическими формами кардиомиопатий;

проведена модернизация существующих подходов к определению прогноза и генетических причин развития идиопатической рестриктивной кардиомиопатии.

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

разработаны и внедрены комплексные подходы к диагностике и определению прогноза идиопатической рестриктивной кардиомиопатии, включающие, как определение генетических факторов, так и применение прогностических шкал для оценки риска развития летального исхода при хронической сердечной недостаточностью;

определена ведущая роль наличия постоянной формы фибрилляции предсердий, а также причинного генотипа с мутациями в генах саркомерных белков в формировании неблагоприятного прогноза у пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией;

созданы практические рекомендации, позволяющие оптимизировать генетическое обследование пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией и определить потенциальных кандидатов для проведения ортотопической трансплантации сердца;

представлены результаты применения прогностических шкал для оценки риска развития летального исхода в течение года вследствие хронической сердечной недостаточности у пациентов с идиопатическими формами рестриктивной кардиомиопатии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном для решения поставленных задач объеме фактического материала, объем выборки составил 35 пациентов с идиопатической рестриктивной кардиомиопатией и 334 пациента с хронической сердечной недостаточностью, не ассоциированной с идиопатическими формами кардиомиопатий; Исследование было проведено

при помощи адекватных методик;

теория согласуется с опубликованными результатами диссертационного исследования;

идея исследования базируется на обобщении современного опыта в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний наследственного генеза и выявления новых клинических и генетических детерминант, определяющих клиническое течение заболевания;

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

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

использованы современные методики сбора и статистической обработки первичного материала.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах работы, прежде всего — обосновании актуальности темы, формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования, в получении исходных данных при обследовании пациентов, проведении проспективного наблюдения, обработке и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций по выполненной работе в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, в проведении лабораторных методов исследования, в апробации результатов исследования — представлении полученных данных на международных и российских конференциях; в формулировании выводов, положений и рекомендаций, значимых как для фундаментальной науки, так и для практической кардиологии и генетики.

На заседании 02.12.2019 года диссертационный совет Д 208.054.04 принял решение присудить Костаревой А.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.01.05 —

кардиология, 5 докторов наук по специальности 03.02.07 — генетика, медицинские науки, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за - 27 против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

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.

02.12.2019 г.