

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.04
на базе федерального государственного бюджетного учреждения
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 мая 2016 г. №6

О присуждении Татариновой Татьяне Николаевне, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации
аорты» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки,
принята к защите 14.03.2016, протокол №5, диссертационным советом
Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, совет создан в соответствии с
приказом Минобрнауки России от 15.12.2015 №1617/нк).

Соискатель Татаринова Татьяна Николаевна 1981 года рождения, в
2005 году окончила Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую
медицинскую академию (ныне – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава
России). Работает врачом - детским кардиологом в ФГБУ «Северо-Западный
федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории
кардиомиопатий ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Моисеева Ольга Михайловна, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом Некоронарогенные заболевания сердца ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии №2,

Болдуева Светлана Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской терапии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Черкашиным Дмитрием Викторовичем, доктором медицинских наук, профессором, начальником кафедры военно-морской терапии, и Шулениным Константином Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры военно-морской терапии, и утвержденном заместителем начальника по учебной и научной работе, доктором медицинских наук, профессором Котивым Богданом Николаевичем, указала, что диссертационное исследование проведено методологически правильно, в достижении обозначенной цели решены все поставленные задачи. Обширный клинический материал, адекватность методов исследования поставленным задачам, тщательный и корректный статистический анализ определяют обоснованность и достоверность выносимых на защиту научных положений, выводов и

практических рекомендаций. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату диссертации нет. Указанная область исследования и материалы диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология как области науки, занимающейся изучением широкого спектра проблем, связанных как с нормальным функционированием, так и с патологией сердечно-сосудистой системы человека. В диссертационной работе разработаны теоретические положения применения молекулярно-генетический подхода к диагностике коарктации аорты на основании исследования замен в гене *NOTCH1*, а также изложены научно обоснованные принципы обследования и медико-генетического консультирования пациентов, имеющих риск рождения ребенка с коарктацией аорты, совокупность которых можно квалифицировать как решение задачи, имеющей существенное значение для развития клинической медицины и здравоохранения. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 3. Публикации посвящены исследованию пациентов с коарктацией аорты и двустворчатым клапанов аорты. Основная экспериментальная работа, анализ результатов исследований и написание статей, в которых соискатель значится первым автором, осуществлены соискателем лично. Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях и тезисов докладов в

сборниках российских и зарубежных научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации

1. Татаринова, Т.Н. Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты / Т.Н. Татаринова, А.А. Костарева, Е.В. Грехов // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. № 6. – С. 42-48.

2. Татаринова, Т.Н. Современные представления и роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты / Т.Н. Татаринова, О.А. Фрейлихман, А.А. Костарева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 10 (114): 58–63.

3. Freylikhman, O. Variants in the *NOTCH1* Gene in Patients with Aortic Coarctation / O. Freylikhman, T. Tatarinova, N. Smolina // Congenit Heart Dis. – 2014. – Jan 12. doi: 10.1111/chd.12157.

4. Tatarinova, T. *NOTCH1* polymorphisms as a predictor of aortic regurgitation in patients with bicuspid aortic valve / T. Tatarinova, N. Alexeyeva, E. Grekhov // European Heart Journal. – 2015 (Abstract Supplement), 521.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- положительный отзыв на автореферат, подписанный Мутафьяном Олегом Амаяковичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, принципиальных замечаний не содержит,

- положительный отзыв на автореферат, подписанный Кручиной Татьяной Кимовной, доктором медицинских наук, профессором кафедры педиатрии имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, принципиальных замечаний не содержит,

- положительный отзыв на автореферат, подписанный Ларионовой Валентиной Ильиничной, доктором медицинских наук, врачом-генетиком, профессором ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

принципиальных замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций и схожих тематических исследований по врожденным порокам сердца (главным образом клапанных и соединительнотканых нарушений, в частности по двустворчатому клапану аорты), проведением большого количества работ по дисфункции эндотелия и молекулярно-генетическим исследованиям, связанным с изучением полиморфных вариантов генов. Сотрудники ведущей организации и оппоненты публикуют свои работы в ведущих российских и зарубежных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея выявления групп лиц, имеющих риск рождения ребенка с коарктацией аорты, что позволит обеспечить раннюю диагностику порока;

предложен альтернативный (молекулярно-генетический) метод прогнозирования возникновения коарктации аорты;

доказана перспективность использования молекулярно-генетических методов у пациентов с врожденными аномалиями выходного отдела левого желудочка, обогащающая научную концепцию о причинах возникновения врожденных пороков сердца, и позволяющая оценивать риски развития заболевания при проведении медико-генетического консультирования семей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказана взаимосвязь варианта R1279H гена *NOTCH1* с развитием коарктации аорты; представлены дополнительные подтверждения существования наследственной предрасположенности к развитию коарктации аорты, а также объяснена частая ассоциированность данного порока с другими врожденными аномалиями сердца, в том числе с двустворчатым клапаном

аорты;

выявлены несоответствия ранее предложенных теорий (теория дуктальной ткани; гемодинамическая теория; идея первичного нарушения развития дуги аорты) о причинах развития коарктации аорты;

изучены связи развития коарктации аорты с течением беременности, акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией матери, отягощенной наследственностью по врожденным порокам сердца, наличием профессиональных вредностей у родителей.

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

разработаны принципы анализа вариантов/замен в гене *NOTCH1* для прогнозирования риска развития коарктации аорты;

предложено включение в скрининг обследования новорожденных эхокардиографического исследования для детей с отягощенной наследственностью по аномалиям выходного отдела левого желудочка и наличием профессиональных вредностей у родителей по данным анамнеза, вне зависимости от отсутствия у них патологии по данным внутриутробной диагностики сердца плода;

определены перспективы использования молекулярно-генетических методов исследования у пациентов с аномалиями выходного отдела левого желудочка;

представлены методические рекомендации по проведению медико-генетического консультирования пациентов с двустворчатым клапаном.

Степень достоверности результатов исследования определяется адекватностью применяемых автором методов. В отличие от других исследований, которые были выполнены у пациентов с аномалиями выходного отдела левого желудочка автор анализирует результаты молекулярно-генетического обследования наиболее многочисленной группы пациентов с коарктацией аорты путем сравнения их с данными

обследованной на предмет наличия врожденных пороков сердца контрольной группы.

Идея исследования базируется на анализе семейных форм заболевания, частой ассоциации коарктации аорты с другими врожденными пороками сердца, а также ключевой роли гена *NOTCH1* в эмбриогенезе сердца и сосудов.

В диссертационной работе проведено сравнение авторских результатов и данных, полученных в ранее проведенных исследованиях, а также в контрольных группах.

В ходе исследования использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в:

- непосредственном участии соискателя в получении исходных данных и конечных научных результатов;
- личном участии в апробации результатов исследования;
- формулировании положений и выводов, которые могут служить основой для дальнейших теоретических разработок, использоваться в исследовательской и преподавательской деятельности в кардиологии, педиатрии и генетике, применяться в практической деятельности лечебных и консультативно-диагностических центров;
- подготовке основных публикаций по выполненной работе;
- выступлениях с устными и постерными докладами на ведущих российских и зарубежных конференциях.

Диссертация Татариновой Т.Н. «Роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.05 — кардиология, медицинские науки, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной, имеющей существенное значение для кардиологии научно-практической

задачи - уточнение механизмов развития коарктации аорты и совершенствование методов ее диагностики. Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

На заседании 16 мая 2016 г. диссертационный совет Д 208.054.04 принял решение присудить Татариновой Татьяне Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.01.05 - кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета Д 208.054.04

Е. В. Шляхто

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04

А. О. Недошивин

16 мая 2016 г.