

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ

в диссертационном совете Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

диссертации Лугачёвой Юлии Геннадьевны на тему «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки)

На основании защиты диссертации и результатов тайного голосования членов диссертационного совета считать, что диссертация Лугачёвой Юлии Геннадьевны на тему «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки) полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» Минобрнауки России (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 28.08.2017)), диссертационный совет принял решение присудить Лугачёвой Юлии Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 30 человек, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека. Присутствовали на заседании 24 человека.

Председатель заседания: д. мед.наук, профессор, академик РАН Карпов Ростислав Сергеевич

Присутствовали:

№	ФИО	Ученая степень, шифр специальности в совете
1.	Карпов Ростислав Сергеевич	д-р мед. наук, профессор, академик РАН – 14.01.05
2.	Ворожцова Ирина Николаевна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
3.	Афанасьев Сергей Александрович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
4.	Ахмедов Шамиль Джаманович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
5.	Ковалёв Игорь Александрович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
6.	Калюжин Вадим Витальевич	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
7.	Козлов Борис Николаевич	д-р мед. наук – 14.01.05
8.	Мордовин Виктор Федорович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
9.	Максимов Иван Вадимович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
10.	Павлюкова Елена Николаевна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
11.	Попов Сергей Валентинович	д-р мед. наук, профессор, академик РАН – 14.01.05
12.	Попонина Татьяна Михайловна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
13.	Репин Алексей Николаевич	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
14.	Тепляков Александр Трофимович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
15.	Трубачева Ирина Анатольевна	д-р мед. наук – 14.01.05
16.	Лишманов Юрий Борисович	д-р мед. наук, профессор член-корр. РАН – 14.01.13
17.	Дергилев Александр Петрович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
18.	Завадовская Вера Дмитриевна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
19.	Кривоногов Николай Георгиевич	д-р мед. наук, – 14.01.13
20.	Усов Владимир Юрьевич	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
21.	Чернов Владимир Иванович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
22.	Агафонов Владимир Иванович	д-р мед. наук, профессор – 14.03.03

23.	Степовая Елена Алексеевна	д-р мед. наук, профессор – 14.03.03
24.	Зима Анастасия Павловна	д-р мед. наук – 14.03.03

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.04.2018, № 10

О присуждении Лугачёвой Юлии Геннадьевне, гражданке России ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца» в виде рукописи по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки), принята к защите 13.02.2018, протокол № 5, диссертационным советом Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, гор. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, приказ № 1563/нк о создании диссертационного совета от 16.12.2016).

Соискатель, Лугачёва Юлия Геннадьевна, гражданка России, 1978 года рождения, в 2001 году окончила Сибирский государственный медицинский университет по специальности – «врач – биохимик».

Работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии в клинко-диагностической лаборатории в должности врача клинической лабораторной диагностики.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии в клинко-диагностической лаборатории.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор, Ковалёв Игорь Александрович, Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел детской кардиологии и аритмологии, заместитель директора по лечебной работе, заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии

- кандидат медицинских наук, Кулагина Ирина Владимировна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», клинко-диагностическая лаборатория, заведующая клинко-диагностической лабораторией.

Официальные оппоненты:

– Астраханцева Татьяна Олеговна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургии детей старшего возраста с врожденными пороками, главный научный сотрудник,

– Строзенко Людмила Анатольевна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, профессор кафедры, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Новосибирск, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Шиловой Анной Николаевной, заведующей отделением лабораторной диагностики и утвержденном директором доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, Караськовым Александром Михайловичем указала, что по своей актуальности, научной новизне полученных данных, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны имеет важное научно-практическое значение для кардиологии и патологической физиологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

В отзыве ведущей организации имеются вопросы:

1. Каким образом определялась достаточность клинической выборки?
2. По каким причинам исследованием системы гемостаза проводилось не всем пациентам, участвовавшим в исследование?

3. В работе имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки.

Соискателем опубликовано 13 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов, в том числе 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Лугачёва, Ю. Г. Распределение аллельных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, И. В. Плотникова, Т. Е. Суслова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 82 – 86.

2. Лугачёва, Ю. Г. Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, И. В. Плотникова, О. В. Мусатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 55 – 59.

3. Лугачёва, Ю. Г. Агрегационная активность тромбоцитов и носительство аллельных вариантов генов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю. Г. Лугачёва, И. В. Кулагина, И. А. Ковалёв, Е. В. Кривошеков, О. С. Янулевич, Т. Е. Суслова, И.Р. Клейн // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 40 – 44.

4. Lugacheva Yu. G. Distribution of allelic variants of hemostatic genes in patients with single ventricle / Yu. G. Lugacheva, I. V. Kulagina, I. A. Kovalev, E. V. Krivoshechekov, O. S. Yanulevich, I. V. Plotnikova, T. E. Suslova // 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. – Rome, 2016. – P1 – 121. – S 110.

5. Lugacheva Yu. G. Combination of single nucleotide polymorphism of hemostatic system genes in patients with single ventricle/ Yu. G. Lugacheva, I. V. Kulagina, I. A. Kovalev, E. V. Krivoshechekov, O. S. Yanulevich, I. V. Plotnikova, T. E. Suslova // 51th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. – Lyon, 2017. – P1 – 32. – S 77.

На диссертацию и автореферат поступило ____ отзыва от:

– доктора медицинских наук, Заслуженного врача России Шписмана Михаила Натановича, заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск,

– доктора медицинских наук, Труниной Инны Игоревны, заведующей отделением кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. Башляевой З.А.» Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва,

– доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Мовсисяна Рубена Рудольфовича, главного детского кардиохирурга Санкт-Петербурга, заведующего отделением кардиохирургии Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга, профессора кафедры педиатрии и детской кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт – Петербург,

– доктора медицинских наук Чумаковой Светланы Петровны, профессора кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск,

– доктора медицинских наук Лифшиц Галины Израилевны, заведующей лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В отзывах указывается, что представляемая работа имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям ВАК.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов факторов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза: *FII* (фактор II), *FV* (фактор V), *FVII* (фактор VII), *FXIII* (фактор XIII), *FGB* (фактор I), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена I типа), *ITGA2* (рецептор тромбоцитов к коллагену), *ITGB3* (рецептор тромбоцитов к фибриногену), а также генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTHFR 1298 A>C* (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTR 2756 A>G* (B_{12} -зависимой метионинсинтазы), *MTRR 66 A>G* (метионинсинтазыредуктазы) и исследована их взаимосвязь с состоянием системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

получены данные, свидетельствующие о роли наследственных факторов генов системы гемостаза в реализации тромботических осложнений, в частности, носительства гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* в группе пациентов с функционально единственным желудочком на этапах хирургической коррекции врожденного порока сердца.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны научные положения о сопоставимости частоты распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов, а также генов ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца и практически здоровых детей,

изложены доказательства, что носительство гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* в группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца ассоциировано с риском развития тромбоза,

установлено, что полиморфизм генов коагуляционного фактора *VII* системы гемостаза и ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* у пациентов с функционально единственным желудочком сердца обуславливает разные уровни *F VII* и *PAI-1* в плазме крови. Носительство генотипа *677TT* гена фермента *MTHFR* фолатного цикла, ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Полученные данные вносят значимый вклад в понимание взаимосвязи протромботических полиморфных вариантов генов с состоянием системы гемостаза и развитием тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, что открывает

новые возможности персонализированной диагностики и профилактики тромбозов на этапах хирургического лечения.

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

определены полиморфные варианты генов, кодирующие факторы системы гемостаза: *F II 20210 G>A* (фактор II), *F V 1691 G>A* (фактор V), *F VII 10976 G>A* (фактор VII), а также фермента фолатного цикла: *MTHFR 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы), выявление которых необходимо рассматривать как генетические предикторы высокого тромбогенного риска у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции порока,

рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для оценки тромбогенного риска до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, а также в клиниках, занимающихся диагностикой и лечением врожденных пороков сердца, в Научно-исследовательском институте кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на современном лабораторном оборудовании, с использованием достоверных стандартизированных методов исследования. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным комплексом лабораторных исследований в соответствии с поставленными задачами и целью. Работа выполнена в строгом соответствии с дизайном и критериями отбора в исследование, с использованием методов молекулярно-генетического анализа, лабораторных исследований системы гемостаза и статистического анализа, что позволило сформулировать обоснованные положения и выводы в соответствии с современными представлениями о молекулярно-генетических механизмах развития тромбофилических состояний.

Личный вклад соискателя состоит в разработке плана и протока исследования; сборе материала на различных этапах гемодинамической коррекции врожденного порока сердца; проведение молекулярно-генетического исследования генов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла, определение содержания концентрации факторов плазменного компонента системы гемостаза, уровня гомоцистеина; статистической обработке полученных данных и их описании, формулировании выводов; личном участии в подготовке публикаций и докладов на основании полученных в работе результатов.

Диссертация отражает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

На заседании 17.04.2018 года диссертационный совет принял решение присудить Лугачёвой Юлии Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.05- кардиология, и 3 доктора наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, медицинские науки, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение учёной степени – 24, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

17.04.2018