

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»

по диссертации Неупокоевой Марии Николаевны «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики» 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 Неупокоевой Марии Николаевны «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики» 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 Неупокоевой Марии Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 30 человек. 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.	Гракова Елена Викторовна	д-р мед. наук - 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.	Ворожцова Ирина Николаевна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
6.	Гарганеева Алла Анатольевна	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
7.	Максимов Иван Вадимович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
8.	Марков Валентин Алексеевич	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
9.	Мордовин Виктор Федорович	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.	Тепляков Александр Трофимович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.05
13.	Трубачева Ирина Анатольевна	д-р мед. наук – 14.01.05
14.	Буховец Ирина Львовна	д-р мед. наук – 14.01.13
15.	Дергилев Александр Петрович	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
16.	Завадовская Вера Дмитриевна	д-р мед. наук – 14.01.13
17.	Кашталап Василий Васильевич	д-р мед. наук – 14.01.13
18.	Старцева Жанна Александровна	д-р мед. наук, профессор РАН – 14.01.13
19.	Усов Владимир Юрьевич	д-р мед. наук, профессор – 14.01.13
20.	Фролова Ирина Георгиевна	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.	Чурин Алексей Александрович	д-р мед. наук, профессор – 14.03.03
24.	Шерстобоев Евгений Юрьевич	д-р мед. наук, профессор – 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 медицинских наук

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.12.2019, №31

О присуждении Неупокоевой Марии Николаевне, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики» в виде рукописи по специальностям 14.01.05 - кардиология и 14.03.03 - патологическая физиология, медицинские науки, принята к защите 14.10.2019 г. протокол № 21 диссертационным советом Д002.279.02 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 Неупокоева Мария Николаевна, 1975 года рождения, в 1998 году окончила педиатрический факультет «Новосибирского государственного медицинского института» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В период подготовки диссертации Неупокоева Мария Николаевна работала в должности ассистента кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также была прикреплена соискателем к Научно-исследовательскому институту кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (приказ № 45-у от 01.06.2018).

Работает ассистентом кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2015 г. по настоящее время.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии, в отделении патологии миокарда.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Тепляков Александр Трофимович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии, главный научный сотрудник.

- доктор медицинских наук Шилов Сергей Николаевич, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, доцент.

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Барбараш Ольга Леонидовна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор.

2. Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Уразова Ольга Ивановна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, заведующая, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Максимовым Владимиром Николаевичем, заведующим лабораторией

молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, и утвержденный его руководителем, д.м.н., член-корреспондентом РАН Юлией Игоревной Рагино, указала, что диссертационная работа Неупокоевой М.Н. «Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность: молекулярно-генетические механизмы развития и возможности ранней персонифицированной диагностики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные для кардиологии и патологической физиологии научно-практические задачи по выявлению молекулярно-генетических механизмов кардиотоксичности, позволившие оптимизировать современные подходы к доклинической диагностике и первичной профилактике развития кардиомиопатии при терапии опухолевых заболеваний антибиотиками антрациклинового ряда.

По актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции 01.10.2018 г. № 1168), 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 есть вопросы принципиального характера:

1. В разделе «научная новизна» написано, что удалось «идентифицировать генетические маркеры в качестве этиологических факторов, ассоциированных с высоким риском развития поражения сердца при терапии антрациклинами». Достаточно ли выполненного в исследовании объема и характера работы для утверждения, что изученные генетические маркеры выступают в качестве этиологических факторов?

2. В первом положении, выносимом на защиту, указано, что «Кардиотоксичность, характеризующаяся снижением фракции выброса левого желудочка более 10% от исходной и развитием признаков ХСН через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии, возникает у 29,5% больных с раком молочной железы после комбинированного лечения, включающего антрациклины». До этого были кем-то выполнены оценки частоты развития кардиотоксичности после лечения, включающего антрациклины? Эти оценки были сопоставимы с вашими данными? Если нет, то с чем это связано по Вашему мнению?

3. В разделе «Статистическая обработка материала» написано: «В условиях нормального распределения выборки достоверность различия определить с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых)». А были ли нормально распределены показатели?

4. В разделе «Статистическая обработка материала» написано: «Для контроля результатов генетического исследования случайной выборки особей из популяции использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга». Что это за группа? В каком разделе диссертации представлены результаты оценки?

Представленные вопросы носят дискуссионный характер и ни в коей мере не снижают значимости и высокого уровня исследования в целом.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен 1 патент на изобретение. Авторский вклад – 85%.

Список основных работ:

1. Неупокоева М.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В., Калюжин В.В. // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Том 16. - №3. - С. 127-136.

2. Неупокоева М.Н. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Валеева А.М., Тулеутаев Ш.М., Копьева К.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2018. - Т. 7. - №3. - С. 33-43.

3. Неупокоева М.Н. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии / Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18. - №1. - С. 127-133.

4. Неупокоева М.Н. Прогностическое значение полиморфизма гена белка р53 в оценке риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности / Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Гракова Е.В., Валеева А.М., Тулеутаев Ш.М. // Кардиология. - 2019. - Т. 59 - № 7S. - С. 14-20.

5. Патент на изобретение №2680139. Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования развития кардиотоксичности у женщин с раком молочной железы на фоне химиотерапии препаратами антрациклинового ряда / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н. – Заявитель патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2018114228; заявл. 17.04.2018; опубл. 18.02.2019, Бюл. № 5. – 12 с.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва, от:

1.- доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Куимова Андрея Дмитриевича, заведующего кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск;

2.- доктора медицинских наук, профессора Черногорюка Георгия Эдиновича, профессора кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск,

3.- доктора медицинских наук, профессора Матюшина Геннадия Васильевича, заведующего кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;

4.- доктора медицинских наук, профессора Маянской Светланы Дмитриевны, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат.

В отзывах указывается, что представляемая работа имеет большое научное и практическое значение, соответствует требованиям ВАК, и по своей актуальности и новизне научных положений и выводов сомнений не вызывает.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, обосновывался их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных направлений исследований (генетический анализ предрасположенности к социально-значимым заболеваниям и разработка новых технологий рискометрии, профилактики и терапии социально-значимых заболеваний: проведение полных циклов исследований от генерации фундаментальных знаний до прикладных разработок в области молекулярной генетики и клеточной биологии, интеграция методов классической генетики с молекулярными, клеточными, онтогенетическими и популяционными подходами, предсказания структуры и функции белков, поиска в них фармакологических мишеней, проявление поражения сердца как органа-мишени), которые активно разрабатываются учеными и коллективами ученых, имеющими достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования с высокими импакт-факторами, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации. Общее количество публикаций в рецензируемых периодических изданиях сотрудников ведущей организации в 2018 году – более 530, из них в базе данных Web of Science Core Collection – 402.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые проведен комплексный генетический анализ аллельного полиморфизма генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза и функционального состояния эндотелия, реализацию окислительного стресса и воспалительной реакции в патогенезе кардиотоксичности при полихимиотерапии рака молочной железы. Получены новые научные данные о роли растворимого

Fas-L и других биомаркеров функционального состояния эндотелия, окислительного стресса и неспецифического воспаления в развитии антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда. С учетом полученных научных данных выработана стратегия персонифицированного прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений при полихимиотерапии рака молочной железы антрациклиновыми антибиотиками.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что получены новые научные данные, которые открывают широкие возможности для разработки современных подходов к доклинической диагностике и первичной профилактике поражения миокарда при терапии опухолевых заболеваний антрациклиновыми антибиотиками. Возможными мишенями для проведения профилактической терапии могут явиться выявленные в исследовании патогенетические факторы повреждения миокарда при полихимиотерапии антрациклиновыми антибиотиками: активация апоптоза, цитокиновая агрессия и дисфункция эндотелия. Установлено, что плазменные уровни растворимого Fas-L и предшественника мозгового натрийуретического пептида являются более информативными показателями развития антрациклин-индуцированного ремоделирования миокарда в течение последующих 12-ти месяцев после окончания полихимиотерапии, чем содержание фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и эндотелина-1. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что высокий риск развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ассоциирован с носительством генотипов Arg/Arg гена белка p53 (rs1042522), T/T гена NADPH-оксидазы (rs4673) и T/T гена эндотелиальной NO-синтазы (rs1799983).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что, поскольку существует низкая корреляция между симптомами и тяжестью дисфункции сердца при кардиотоксичности, для улучшения стратификации риска кардиотоксичности полихимиотерапии антрациклинами предложено выполнение генетического тестирования с оценкой до начала терапии полиморфизмов генов p53 (rs 1042522), NADPH-оксидазы (rs4673) и эндотелиальной NO-синтазы (rs1799983), а также определение содержания молекулярных биомаркеров - растворимого Fas-лиганда и предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме крови после ее окончания. Полученные научные данные целесообразно использовать для выявления групп пациентов повышенного риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Основные положения диссертационной работы и результаты, полученные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и клинической патофизиологии, поликлинической терапии и ОВП ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск), используются в работе клиники НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск).

Результаты работы в виде предложенных методов прогнозирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности могут быть широко использованы в клинической практике профильных учреждений по оказанию кардиологической и онкологической помощи населению: в поликлиниках, диспансерах и стационарах, что в конечном итоге позволит снизить затраты государства на лечение и профилактику социально-значимой патологии; а также могут быть внедрены в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов, в постдипломной подготовке.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены с использованием современных стандартизированных методов исследования, адекватных поставленным задачам, и достаточного объема количества клинического материала (176 пациентов). Теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации. Идея базируется на анализе, обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных учёных. Установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках. Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации, дополняют новыми результатами и данными изучаемый вопрос. Выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о возможностях ранней диагностики и профилактики кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапевтическим лечением у женщин с раком молочной железы.

Личный вклад соискателя состоит в определении цели, задач и методологии исследования, разработке его дизайна, отборе пациенток в исследование и их курации, анализе и обобщении полученных данных, анализе данных литературы по теме диссертации, статистической обработке материала и написании всех глав диссертации; личном участии в апробации результатов

исследования; подготовке основных публикаций и докладов на научных конференциях по теме выполненной научной работы.

Диссертация охватывает 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 17.12.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Неупокоевой Марии Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.05 – кардиология и 3 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 33 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.