

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.208.072.16 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25.02.2020 г. № 2

О присуждении Поляк Маргарите Евгеньевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-генетический полиморфизм синдрома некомпактного миокарда левого желудочка у российских больных» по специальности 03.02.07 – Генетика, принята к защите 19.12.2019 г. протокол № 6 диссертационным советом Д208.072.16 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №506/нк от 24.05.2017 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Поляк Маргарита Евгеньевна, 1989 года рождения, в 2012 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации являлась научным сотрудником и врачом-генетиком лаборатории медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Диссертация выполнена в лаборатории медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Научный руководитель:

Заклязьминская Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Официальные оппоненты:

Жученко Людмила Александровна – доктор медицинских наук, заведующий курсом пренатальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель первичного сосудистого отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы".

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), в своем положительном заключении, подписанном Назаренко Марией Сергеевной – доктором медицинских наук, руководителем лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и Голубенко Марией Владимировной, кандидатом биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», утвержденном Степановым

Вадимом Анатольевичем – доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, директором ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», указала, что диссертационная работа Поляк Маргариты Евгеньевны «Клинико-генетический полиморфизм синдрома некомпактного миокарда левого желудочка у российских больных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Заклязьминской Елены Валерьевны, и содержит решение актуальной научно-практической задачи – изучение генетического спектра синдрома некомпактного миокарда левого желудочка и разработку алгоритма ДНК-диагностики, что имеет практическое значение для медицинской генетики, кардиологии и медико-генетического консультирования, а также является важным вкладом в развитие фундаментальных представлений о патогенезе наследственных заболеваний сердца.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 03.02.07 – Генетика.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, 6 работ представлены в материалах научно-практических конференций и съездов. Публикации посвящены клиническому и генетическому разнообразию синдрома некомпактного миокарда левого желудочка. Планирование и проведение исследования, анализ результатов и написание статей и тезисов осуществлены соискателем лично. Все основные

результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых журналах и тезисах докладов в сборниках научных конференций. Общий объем публикаций составил 3,6 печатных листа и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 97,52%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Поляк, М.Е. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка / Поляк М.Е., Букаева А.А., Шестак А.Г., Благова О.В., Свешников А.В., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Заклязьминская Е.В. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №10 (138). – С. 98-104.
2. Поляк, М.Е. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? / Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. // Российский кардиологический журнал. – 2017 – №2 – С. 106-113.
3. Благова, О.В. Стратификация риска внезапной смерти и критерии отбора на имплантацию дефибрилляторов у больных с кардиомиопатиями (дилатационной, аритмогенной правожелудочковой, некомпактным миокардом) / Благова О.В., Н.В. Вариончик, Е.А. Соловьева, А.А. Букаева, А.Г. Шестак, Поляк М.Е., А.В. Недоступ // Клиническая и экспериментальная хирургия Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2018 – № 3. С. 34-49

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Абрамычевой Натальи Юрьевны – кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника ДНК-лаборатории 5 неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных

результатов. Отмечается, что впервые получены данные о генетических вариантах генов саркомерных и структурных белков в группе российских больных с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка и проанализировано распределение генетических вариантов в группах пациентов с различными вариантами ремоделирования миокарда. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Котлуковой Натальи Павловны – доктора медицинских наук, профессора, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что предложены некоторые корреляции «генотип-фенотип», а предложенный автором алгоритмом ДНК-диагностики для пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка имеет практическую значимость. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области изучения сердечно-сосудистой патологии и молекулярно-генетических исследований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказаны более ранняя манифестация заболевания у пациентов с выявленными патогенными/вероятно патогенными генетическими вариантами, более высокая частота внезапной сердечной смерти в семьях с патогенными/вероятно патогенными генетическими вариантами; впервые проведена оценка соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда у разных групп пациентов;

Предложены протокол ДНК-диагностики для пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка, учитывающий вариант ремоделирования миокарда.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Определены изложены результаты молекулярно-генетического анализа и описаны выявленные генетические варианты; охарактеризован генетический спектр генов саркомерных белков у пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка.

Установлены некоторые неописанные ранее корреляции «генотип-фенотип».

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы методы высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) на платформе Ion Torrent с последующим анализом таргетных участков генов методом прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру и методы функциональной диагностики (эхокардиография, МРТ/МСКТ сердца).

Изложены аргументы, свидетельствующие о возможности ранней манифестации в зависимости от генетического контекста, но не от соотношения толщины некомпактного и компактного слоев.

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

Разработан протокол ДНК-диагностики для пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка; он внедрен в практику медико-генетического консультирования и диагностический процесс лаборатории медицинской генетики и в клиническую практику отделения кардиохирургического II (хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Материалы диссертации используются в процессе обучения студентов и аспирантов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Представлены рекомендации по дальнейшей разработке тематики, а именно - дальнейший поиск корреляций «генотип-фенотип», для синдрома некомпактного миокарда левого желудочка и взаимосвязь различных типов кардиомиопатий, представлены рекомендации для медико-генетического консультирования пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальных работ использовались современные методики сбора, обработки и анализа полученных данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов SciPy и StatsModels языка программирования Python.

Идея анализа генетического полиморфизма генов саркомерных белков базируется на обобщении опыта зарубежных исследований; использованы

сравнения авторских данных и данных, полученных ранее, а именно – спектра генетических вариантов и эффективности ДНК-диагностики.

Установлено качественное совпадение авторских результатов с представленными ранее в зарубежных источниках: большая часть генетических вариантов обнаружено в гене *МУН7*. Однако автором были описаны новые генетические варианты и предложена собственная интерпретация генетических вариантов с неустановленным клиническим значением.

Личный вклад соискателя:

Автор диссертационного исследования самостоятельно осуществил поиск, анализ и систематизацию данных, приведенных в литературных источниках, активно и содержательно участвовал в обсуждении самой идеи работы, самостоятельно разработал дизайн и программы исследования. Личный вклад соискателя состоит в: выборе направления исследования, в медико-генетическом консультировании и отборе пациентов в исследование, обработке и интерпретации исходных данных секвенирования нового поколения, анализе и сопоставлении клинических и генетических данных. Подготовка основных публикаций проводилась автором лично или при непосредственном участии.

Диссертация Поляк Маргариты Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации N 335 от 21.04.2016г., N 748 от 02.08.2016г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 25.02.2020г. диссертационный совет принял решение присудить Поляк Маргариты Евгеньевны ученую степень кандидата медицинских наук.

