

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.09 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
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.05.2022 г. № 5

О присуждении Шестак Анне Геннадьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у российских больных» по специальности 1.5.7. Генетика, принята к защите 01.03.2022 г. протокол № 3 диссертационным советом 21.2.058.09 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 Шестак Анна Геннадьевна, 1987 года рождения, в 2009 году с отличием окончила биолого-химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский Педагогический Государственный Университет» по специальности «биология» с дополнительной специальностью «химия».

В период подготовки диссертации являлась научным сотрудником 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:

Янковский Николай Казимирович – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, дал положительный отзыв.

Черных Вячеслав Борисович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», дал положительный отзыв, в котором имеются замечания и вопросы, которые не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки работы. В процессе дискуссии диссертант дал развернутые ответы.

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 Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», и Голубенко Марией Владимировной, кандидатом биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории

популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», утвержденном Степановым Вадимом Анатольевичем – доктором биологических наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», указала, что диссертационная работа Шестак Анны Геннадьевны «Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка у российских больных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Заглязьминской Елены Валерьевны, и содержит решение актуальной научно-практической задачи – изучение полиморфизма генов, кодирующих основные десмосомные и не-десмосомные белки, клинико-генетического полиморфизма аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и разработки 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.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует критериям, установленным 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 №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от

20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.7. Генетика.

Соискатель имеет 76 опубликованных научных работ по теме диссертации, включая 23 статьи, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, и 5 статей, индексируемых в базах данных Scopus и/или Web of Science, и 53 тезиса научной работы в материалах конференций.

Публикации посвящены клиническому и генетическому разнообразию, эффективности проведения ДНК-диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого 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 15,69 печатных листов и содержит 84% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 86,18%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Шестак, А.Г. Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А.Г. Шестак, О.В. Благова, Ю.А. Лутохина, С.Л. Дземешкевич, Е.В. Заклязьминская // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26(10):4692. doi:10.15829/1560-4071-2021-4692

2. Shestak, A.G. Allelic Dropout is a Common Phenomenon That Reduces the Diagnostic Yield of PCR-based Sequencing of Targeted Gene Panels / A.G. Shestak, A.A. Bukaeva, S. Saber, E.V. Zaklyazminskaya // Frontiers In Genetics. – 2021. - 12:620337. doi:10.3389/fgene.2021.620337

3. Лутохина, Ю.А. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка / Ю. А. Лутохина, О. В. Благова, А. В. Недоступ, С. А.

Александрова, Е. В. Евсеева, А. Г. Шестақ, Е.В. Заклязьминская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20. - № 5. – 2781. doi:10.15829/1728-8800-2021-2781

4. Трешкур, Т.В. Желудочковая аритмия, путь к диагнозу длиною 10 лет / Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, Т.Э. Тулинцева, Е.С. Жабина, А.Г. Шестақ, Е.В. Заклязьминская // Профилактическая медицина. – 2021. - Т. 24 - №1. С. 79-85. doi:10.17116/profmed20212401179

5. Шестақ, А.Г. Комплексный фенотип при кардиомиопатиях: клинические и генетические особенности / А.Г. Шестақ, А.А. Букаева, О.В. Благова, Ю.А. Лутохина, М.Е. Поляк, С.Л. Дземешкевич, Е.В. Заклязьминская // Медицинская генетика. - 2020. - Т. 19. - № 5 (214). - С. 11-13. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.11-13

6. Лутохина, Ю.А. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение / Ю.А. Лутохина, О.В. Благова, А.Г. Шестақ, М.Е. Поляк, А.А. Букаева, Е.В. Заклязьминская, Н.В. Вариончик, В.П. Седов, Е.А. Коган, С.А. Александрова, А.В. Недоступ // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. — Т. 75. — № 6. - С. 594–604. doi:10.15690/vramn1245

7. Заклязьминская, Е.В. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики / Е.В. Заклязьминская, А.А. Букаева, А.Г. Шестақ, М.Е. Поляк, О.В. Благова, Е.А. Мершина, Н.П. Котлукова, Ю.В. Фролова, С.Л. Дземешкевич // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. - 2019. - Т. 7. - № 3 (25). - С. 44-53. doi:10.24411/2308-1198-2019-13005

8. Lutokhina, Yu. Three Myocardial Diseases in One Heart: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Left Ventricular Noncompaction and Myocarditis / Yu. Lutokhina, O. Blagova, N. Varionchik, S. Alexandrova, N. Gagarina, E. Kogan, V. Sedov, A. Shestak, E. Zaklyazminskaya, A. Nedostup // Cardiogenetics. – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 18-27. doi:10.3390/cardiogenetics11010003

9. Lutokhina, Yu.A. Clinical Classification of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / Yu.A. Lutokhina, O.V. Blagova, A.V. Nedostup,

S.A. Aleksandrova, A.G. Shestak, E.V. Zaklyazminskaya // Pulse. – 2020. – V. 8. – №. 1-2. – P. 20-29. doi:10.1159/000505652

10. Шестак, А.Г. Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка / А.Г. Шестак, О.В. Благова, Ю.А. Лутохина, Ю.В. Фролова, С.Л. Дземешкевич, Е.В. Заклязьминская // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 21. - № 10. - С. 21-27. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-21-27

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Абрамычевой Натальи Юрьевны – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника, руководителя 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 автором установлена генетическая структура аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка в выборке российских пациентов, выявлены новые, ранее не описанные мутации, оценена возможная степень их патогенности. Предложен оптимальный алгоритм ДНК-диагностики, что позволит своевременно выявлять носителей мутаций, проводить каскадный скрининг семей пробандов с выявленными мутациями, проводить профилактику внезапной сердечной смерти у носителей мутаций. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Чаковой Натальи Николаевны – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории генетики животных Государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

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

результатов. Отмечается, что автором получены данные по распределению мутаций, являющихся причиной аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, в российской популяции пациентов. Проведен сравнительный анализ полученных данных с выборкой пациентов с дилатационной кардиомиопатией и контрольной группой, что представляется очень важным для точной интерпретации патогенности выявленных генетических вариантов. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов основывался на большом опыте официальных оппонентов в изучении фундаментальных биологических механизмов и генетики моногенных заболеваний, а также в молекулярно-генетических методах исследования, что обосновывается наличием соответствующих публикаций по тематикам 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:

- разработан оптимизированный протокол ДНК-диагностики заболевания для пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка, учитывающий вариант ремоделирования миокарда.

- проведена собственная интерпретация генетических вариантов III-V классов патогенности.

- доказан вклад явления «выпадения» аллеля при проведении ДНК-диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, оценен потенциальный риск «выпадения» аллеля в мультипраймерных панелях генов. Показано, что пациенты с аритмогенной кардиомиопатией правого

желудочка и выявленными генетическими вариантами IV-V классов патогенности имеют достоверно более выраженные фенотипические проявления заболевания: эпсилон-волну на ЭКГ, более ранний возраст манифестации заболевания, отягощенный семейный анамнез.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- исследован спектр генетических вариантов у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка; идентифицированы мутации, в том числе новые, приводящие к развитию заболевания.

- доказана целесообразность проведения ДНК-диагностики для пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка с учетом варианта ремоделирования миокарда.

- раскрыто влияние явления «выпадения» аллеля при проведении ДНК-диагностики для пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.

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

результаты исследования внедрены в практику медико-генетического консультирования, диагностический и лечебный процесс лаборатории медицинской генетики и отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, а также в программы непрерывного дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Результаты ДНК-диагностики включены в клиническую классификацию аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, которая была внедрена в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовались современные методики сбора, обработки и анализа полученных данных. Идея анализа молекулярно-генетического полиморфизма генов десмосом и ассоциированных с ними белков базируется на обобщении опыта зарубежных исследований. Установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами анализа спектра мутаций, представленными в независимых зарубежных источниках. Однако автором были описаны новые генетические варианты и предложена собственная интерпретация генетических вариантов III-V классов патогенности.

Эффективность проведенной ДНК-диагностики сопоставима с опубликованной ранее в зарубежных источниках; использованы современные методики обработки информации, в том числе интегрированная система статистического анализа и обработки данных IBM SPSS Statistics v27.0. Выбранные статистические методы сравнения (t-критерий Стьюдента) соответствуют поставленным задачам и объему выборки (80 пациентов).

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: разработке и выполнении молекулярно-генетических исследований, биоинформатическом анализе результатов секвенирования, статистической обработке, ведении регистра биологических образцов пациентов, анализе и обобщении полученных данных, включая клинические данные, предоставленные профильными клиническими учреждениями. Подготовка основных публикаций проводилась автором

лично или при непосредственном участии. Представление и обсуждение результатов работы на конференциях выполнены автором лично.

Диссертация Шестак Анны Геннадьевны соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2011г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 17.05.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Шестак Анне Геннадьевне ученую степень кандидата биологических наук

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 7 докторов биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 18, против присуждения ученой степени – 1, недействительных бюллетеней – 2.

Председатель
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Ларина Вера Николаевна

18.05.2022 г.

