

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.016.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.03.2017г, № 03

О присуждении Гавриловой Наталье Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза» по специальности 14.01.05 (Кардиология) принята к защите 16.12.2016 г., протокол № 19 диссертационным советом Д 208.016.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Гаврилова Наталья Евгеньевна, 1979 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, их динамика за 25-летний период и значение для здоровья пожилых» защитила в 2006г в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, с 2012г по настоящее время работает старшим научным сотрудником отдела

клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а с августа 2016г в должности главного врача того же учреждения.

Диссертация выполнена в отделе клинической кардиологии и молекулярной генетики и в отделе изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Научные консультанты:

Бойцов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и

Метельская Виктория Алексеевна – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ученый секретарь ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Гуревич Виктор Савельевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург),

Карпов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) и

Чукаева Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ

ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, подписанном Виллевалде Светланой Вадимовной, доктором медицинских наук, профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета МИ РУДН, указала, что диссертация Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых решает актуальную проблему в области клинической кардиологии, имеющую важное социально-медицинское значение – разработку алгоритма неинвазивной диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, от субклинического до выраженного, с применением интегрального биомаркера, позволяющего стратифицировать пациентов и выбирать оптимальную тактику ведения.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Соискатель имеет 39 опубликованных работ, в т. ч. по теме диссертации 30 работ, из них 16 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 13 работ –

тезисы в материалах всероссийских и зарубежных конгрессов, научно-практических конференций, 1 – патент на изобретение. В 15 публикациях соискатель является первым автором, авторский вклад – более 80%, общий объем научных публикаций – 99 страниц.

Все заявленные Гавриловой Натальей Евгеньевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, и на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях, и отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. // Российский кардиологический журнал. -2014; №6(110). –С. 24-29.

2. Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Гуманова Н.Г., Литинская О.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. // Кардиология. -2016; - Т. 56. №7. –С. 47-53.

3. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Озерова И.Н., Яровая Е. Б., Бойцов С.А. Ассоциации субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеинов с каротидным и коронарным атеросклерозом. // Российский кардиологический журнал. - 2016; №10 (138):64-70.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Тюрина Владимира Петровича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ “Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Шевченко Алексея Олеговича – доктора медицинских наук, чл.-корр. РАН, профессора кафедры кардиологии факультета дополнительного

профессионального образования ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Конради Александры Олеговны – доктора медицинских наук, профессора, чл.-корр. РАН, заместителя генерального директора по научной работе, заведующей научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург);

Барбараш Ольги Леонидовны – доктора медицинских наук, профессора, чл.-корр. РАН, директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово);

Гендлина Геннадия Ефимовича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Дуплякова Дмитрия Викторовича – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и.о. главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (г. Самара).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость использования разработанных комплексных интегрированных маркеров (коэффициент К и i-ВЮ) с целью неинвазивной верификации различной степени атеросклеротического поражения коронарных артерий. Согласно отзывам на автореферат диссертационная работа соответствует требованиям,

предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных проблеме неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца и их известными достижениями в области кардиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлена целесообразность использования для адекватного определения выраженности коронарного атеросклероза шкалы Gensini Score (GS), а также разработаны отрезные точки по данной шкале;

установлено, что метод дуплексного сканирования каротидных артерий обладает хорошими аналитическими характеристиками для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза;

выявлено независимое влияние метаболических систем, сопряженных с атерогенезом, на вероятность наличия и выраженности коронарного атеросклероза;

впервые, используя результаты углубленного анализа субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей, разработан коэффициент К, свидетельствующий о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей;

впервые с использованием кумулятивного подхода для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза предложен интегрированный биомаркер (i-BIO), который включает пол, уровень триглицеридов, глюкозы, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка, адипонектина, значения толщины интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек в каротидных артериях и их степень поражения;

показано, что i-BIO при величине >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с наличием коронарного атеросклероза, а при

величине ≥ 9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить пациентов без выраженного поражения коронарных артерий;

доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 6,3 раза выше у пациентов с наличием поражения коронарных артерий, которое можно неинвазивно определить при помощи i-BIO.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

подробно изучены связи структурно-функционального состояния каротидных артерий и широкого комплекса биохимических параметров, а также их сочетаний, с наличием и степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий;

предложены новые интегрированные маркеры атеросклероза коронарных артерий – интегрированный биомаркер i-BIO и коэффициент К, которые предложены в качестве индивидуальных маркеров дифференциальной диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза с целью уточнения показаний к проведению инвазивных методов исследования и лечения, применение которых позволит оптимизировать диагностику, возможности прогнозирования и выбор стратегии терапии коронарной болезни сердца.

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

доказана необходимость применения у лиц старше 18 лет разработанных неинвазивных комплексных маркеров (коэффициент К и i-BIO) для выявления пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, дифференциальной верификации тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий с определением дальнейшей тактики ведения пациентов, что успешно используется в работе кардиологических отделений ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России;

основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе ФГБОУ ВО «РМА непрерывного профессионального

образования» (РМАНПО) «Биологические маркеры риска заболеваний, связанных с атеросклерозом» основной профессиональной образовательной программы высшего профессионального образования по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», а также использованы на кафедре биохимии РМАНПО в 2015-2016 гг., где прочитано 23 лекции и проведено 23 семинарских занятия;

изложены перспективы дальнейшего изучения нового биологического маркера i-BIO для определения прогностической значимости оценки его величины в отношении рисков развития сердечно-сосудистых осложнений; в качестве нового, достаточно простого, способа тестирования медикаментозных препаратов, а также подбора оптимальной терапии и контроля ее эффективности. Внедрение определения величины i-BIO может персонализировать подходы к первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, полностью соответствующих критериям включения и исключения, тщательно спланированным дизайном исследования, использованием современных клиничко-инструментальных и биохимических методов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4. Применяли методы стандартной описательной статистики; результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$), а также в виде медианы (M), квартилей распределения (Q25-75). Оценку результатов исследования проводили, используя двусторонний критерий Фишера, критерий χ^2 – Пирсона, критерий Краскела-Уоллиса, дисперсионный анализ (ANOVA). Для множественных сравнений использовали критерий Тьюки, критерий Шеффе или их непараметрические аналоги. Использовали логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, кривые выживаемости Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования – участие в организации исследования, набор пациентов и проведение всех этапов исследования; выполнение дуплексного сканирования каротидных артерий, анализ результатов коронароангиографии с оценкой степени атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкалам Gensini Score и SYNTAX; организация и проведение проспективной части исследования; ввод результатов обследований в электронную базу с последующей обработкой полученных данных и проведением статистического анализа; подготовка статей и тезисов для публикации основных результатов диссертационного исследования.

На заседании 27 марта 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Гавриловой Н.Е. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук по специальности 14.01.05 (кардиология), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания,
заместитель председателя диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Оганов Рафаэль Гегамович

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.



Киселева Наталия Васильевна

«28» марта 2017 года.