

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.016.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29.11.2017г, № 14

О присуждении Каштановой Дарье Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника» по специальности 14.01.05 (Кардиология) принята к защите 23.08.2017 г., протокол № 08 диссертационным советом Д 208.016.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11 апреля 2012г.

Соискатель Каштанова Дарья Андреевна, 1990 года рождения, в 2013 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело», в 2017 году окончила очную аспирантуру в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работает младшим научным сотрудником в обособленном структурном подразделении

«Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2017 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России – ныне ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Ткачева Ольга Николаевна, директор обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва).

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Кафарская Людмила Ивановна, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва)

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Орлова Яна Артуровна – заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», и

доктор медицинских наук, профессор Виллевалде Светлана Вадимовна – профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (г. Москва), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором Терещенко Сергеем Николаевичем, заведующим кафедрой кардиологии, указала, что диссертация Каштановой Дарьи Андреевны «Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и состояния сосудистой стенки с составом микробиоты кишечника», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится вклад в решение актуальной задачи практической медицины – реализацию персонифицированного трансляционного профилактического подхода в кардиологии, что полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016. №335, от 02.08.2016. №748).

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в т. ч. 14 – по теме диссертации, из них 7 статей опубликованы в журналах из списка рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, 4 – статьи в зарубежных журналах, индексируемых в системе Web of Science, и 3 работы – тезисы в материалах конгрессов и научно-практических конференций. Авторский вклад во всех работах – более 80%, общий объем научных публикаций по теме диссертации – 82 страницы.

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

Наиболее значимые работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Попенко А.С., Тяхт А.В., Алексеев Д.Г., Котовская Ю.В., Бойцов С.А. / Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди

относительно здоровых жителей Москвы и Московской области // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. № 3. – С. 56-61.

2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., Плохова Е.В., Попенко А.С., Тяхт А.В., Алексеев Д.Г., Котовская Ю.В., Бойцов С.А. / Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, состава микробиоты кишечника и питания у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая практика. – 2016. – № 3. – С. 62-71.

3. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Popenko A.S., Egshatyan L.V., Tyakht A.V., Alexeev D.G., Kotovskaya Yu.V., Plokhova E.V., Boytsov S.A. Gut microbiota and vascular biomarkers in patients without clinical cardiovascular diseases // Artery Research. – 2017. – Vol.18, P. 41-48.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Дундуа Давида Петровича – доктора медицинских наук, профессора, руководителя кардиологического центра ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (г. Москва);

Мезенцевой Ларисы Валентиновны – доктора биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» (г. Москва);

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 анализа состава микробиоты кишечника в качестве маркера ранних изменений сосудистой стенки и потенциальной мишени для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, а также указывается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – изучению состояния сосудистой стенки, атеросклеротических изменений и повышения жесткости сосудистой стенки, анализа факторов кардиоваскулярного риска, влияния микробиоты кишечника на здоровье человека, а также известными достижениями в области кардиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в отечественной практике установлены взаимосвязи состава микробиоты кишечника с факторами кардиоваскулярного риска и состоянием сосудистой стенки у относительно здоровых лиц;

показано, что относительно большая представленность условно-патогенных родов бактерий, способных инициировать системное вялотекущее воспаление, достоверно ассоциирована с наличием субклинического атеросклероза и повышением жесткости сосудистой стенки, и может претендовать на роль маркера ранних возрастных изменений сосудистой стенки;

выявлены взаимосвязи нарушений углеводного обмена, абдоминального ожирения, избыточной массы тела, повышения систолического артериального давления с высоким уровнем оппортунистических патогенов в составе микробиоты кишечника; была выдвинута гипотеза, что изменение микробиоты кишечника может быть средством коррекции сердечно-сосудистого риска;

установлено, что у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относительно меньшая представленность бактерий, расщепляющих полисахариды, ассоциирована с наличием абдоминального ожирения, а условно-патогенные бактерии, ассоциированные с нарушениями углеводного обмена, повышением артериального давления и субклиническим атеросклерозом, в меньшей степени представлены у лиц, потребляющих большее количество крахмальных углеводов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

впервые в отечественной практике проведено комплексное изучение состояния сосудистой стенки, факторов риска ССЗ, вялотекущего системного воспаления и питания в зависимости от состава микробиоты кишечника у лиц без клинических проявлений ССЗ;

определена взаимосвязь состава микробиоты кишечника с факторами риска ССЗ – нарушениями углеводного обмена, абдоминальным ожирением, избыточной массой тела и повышением систолического артериального давления, с состоянием сосудистой стенки – толщиной комплекса интимамедиа и скоростью распространения пульсовой волны, с уровнем маркеров системного вялотекущего воспаления, а также с характеристиками питания, в частности, с потреблением различных видов углеводов, жиров, этанола;

показана необходимость дальнейшего изучения в продольных, более масштабных, исследованиях влияния микробиоты кишечника на развитие нарушений углеводного обмена, ожирения, артериальной гипертензии, возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки и разработки методов влияния на бактериальный состав кишечной микробиоты для персонификации профилактики ССЗ.

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

методика секвенирования переменных участков V3-V4 гена 16S рРНК кишечной микробиоты, позволяющая определять состав микробиоты кишечника в качестве раннего маркера субклинических изменений сосудистой стенки, а также использовать полученные данные для разработки персонализированного подхода в первичной профилактике ССЗ, внедрена в научную работу отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; выполнение данной методики целесообразно людям без ССЗ с целью выявления изменений, обусловленных биологическим возрастом;

определены перспективы дальнейшего изучения роли состава микробиоты кишечника в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки, ССЗ, а также перспективы практического применения анализа микробного состава для персонализации подходов в профилактике ССЗ;

предположено, что внедрение определения состава микробиоты кишечника может персонализировать подходы к первичной профилактике ССЗ, в т. ч. путем индивидуального подбора диеты, и внесет вклад в своевременное снижение рисков развития возрастных изменений сосудистой стенки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность результатов подтверждается достаточным количеством пациентов ($n=92$), полностью соответствующих критериям включения и исключения, а также использованием высокотехнологичных методов исследования. В работе использовано достоверное научное обоснование полученных результатов, выводов и рекомендаций. Проанализированы результаты работ российских и зарубежных авторов по данной тематике. Объем материала достаточен для решения поставленных задач. При фильтрации полученных в ходе исследования ридов и классификации по таксонам использован встроенный программный комплекс. Статистический анализ выполнен на языке программирования R, версия 3.1.0. Статистический анализ сравнения групп образцов был выполнен с применением теста Манна-Уитни (поправка на множественное сравнение по методу Бенджамини-Хохберга false discovery rate FDR) и построением обобщенных линейных моделей (библиотека glm2). Была применена кластеризация образцов по методу k-медоид, минимизирующему суммарное квадратичное отклонение точек кластеров от центров этих кластеров. Для сравнительного анализа образцов кишечной микробиоты были использованы общедоступные метагеномные данные.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования – участие в планировании исследования, отборе пациентов для исследования, получении Информированного согласия; проведение опроса

пациентов, изучение их медицинской документации; осмотр пациентов – измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрия, заполнение опросников; оценка критериев включения/исключения по результатам обследования; участие в анализе микробиоты кишечника; обработка полученных данных; ввод результатов исследования в электронную базу и проведение статистического анализа данных; обзор отечественной и зарубежной литературы; формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка статей для публикации основных результатов диссертационного исследования, выступление с докладами по теме диссертационной работы.

На заседании 29 ноября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Каштановой Д.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук по специальности 14.01.05 (кардиология), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 1, 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

«30» ноября 2017 года.