

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.02
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15.09.2023 № 14

О присуждении Ивановой Анастасии Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация «Комплексное исследование молекулярно-генетических основ внезапной сердечной смерти», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика (медицинские науки) принята к защите 25.04.2023 года (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.239.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Министерства науки и высшего образования, 630090, Новосибирская область, город Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, дом 10 (приказ Минобрнауки России №841/нк от 24.09.2019 г.).

Соискатель **Иванова Анастасия Андреевна** 2 июня 1989 года рождения. В 2012 году окончила с отличием медицинский факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ) по специальности «Лечебное дело». Дипломная научная работа на тему «Исследование ассоциации некоторых генетических маркеров сердечно-сосудистых

заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин» (научный руководитель д.м.н. Максимов В.Н.) была выполнена на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН. В период 2012-2014 гг. проходила обучение в ординатуре ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН по специальности «Генетика», где продолжала заниматься изучением молекулярно-генетических аспектов внезапной сердечной смерти. В период 2014-2017 гг. обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН) по направлению 31.06.01. Клиническая медицина (специальность 14.01.05 – Кардиология). В 2016 успешно защитила кандидатскую диссертацию «Исследование ассоциации ряда однонуклеотидных полиморфизмов генов с внезапной сердечной смертью» под руководством д.м.н. Максимов В. Н. по специальности 14.01.05 – Кардиология. С 2013 года являлась младшим научным сотрудником, а в 2019 году переведена на должность старшего научного сотрудника лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). С 2018 года является преподавателем (на данный момент доцентом) отдела образования НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, занимается теоретической и практической подготовкой ординаторов по специальности «Генетика».

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный

исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор **Максимов Владимир Николаевич**, 3.1.20. (14.01.05) Кардиология, 1.5.7. (03.02.07) Генетика, медицинские науки, 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», главный научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом клинической кардиологии;

Мешков Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель института персонализированной терапии и профилактики;

Лифшиц Галина Израилевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», заведующая лабораторией персонализированной медицины.

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном **Ломакиным Никитой Валерьевичем** – доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, **Демиковой Наталией Сергеевной** - доктором медицинских наук, доцентом, заведующей кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и утвержденном **Сычевым Дмитрием Алексеевичем** – доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, ректором ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, указала, что диссертация Ивановой А.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и важной научной проблемы по изучению молекулярно-генетических характеристик внезапной сердечной смерти, что имеет существенное научно-практическое значение для кардиологии и медицинской генетики. Результаты работы представляют интерес для научно-исследовательских и клинических медицинских учреждений терапевтического и кардиологического профиля для оптимизации подходов к стратификации риска внезапной сердечной смерти, персонализации программ профилактики и диспансерного наблюдения. Также результаты диссертационного исследования могут быть полезны для бюро судебно-медицинской экспертизы для проведения молекулярной аутопсии лицам, умершим внезапной сердечной смертью. Результаты научного исследования подтверждают эффективность генетического тестирования на основе NGS технологий для диагностики заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти и могут быть использованы для проведения научных исследований в области кардиогенетики, а также медико-генетическом консультировании семей с патологией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, полученные результаты могут быть рекомендованы для включения в курсы лекций и практических занятий на кафедрах кардиологии и медицинской генетики в медицинских ВУЗах для студентов и циклах повышения квалификации врачей.

По материалам диссертации соискатель имеет 21 статью в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, из них 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных (Scopus/Web of Science).

Основные положения диссертационного исследования полностью отражены в опубликованных работах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

Наиболее значительные работы:

1. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs62116755 гена *GACAT3*, rs12170546 гена *PARVB*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs78143315 гена *PDCD6IP* с внезапной сердечной смертью / **А. А. Иванова**, В. Н. Максимов, С. К. Малютин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10. – С. 23–28. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-23-28>
2. Однонуклеотидные варианты rs6582147, rs10010305, rs2136810, rs17797829 как новые молекулярно-генетические маркеры внезапной сердечной смерти. Российский кардиологический журнал / **А. А. Иванова**, В. Н. Максимов, Д. И. Моисеева [и др.] // 2018. – № 10. – С. 64–69. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-64-69>
3. Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 с внезапной сердечной смертью / **А. А. Иванова**, В. Н. Максимов, С. К. Малютин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 10. – С. 35–41. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-35-41>
4. Метилирование промотора гена *ABCA1* и внезапная сердечная смерть / **А. А. Иванова**, А. А. Гуражева, Е. И. Акиншина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 80–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-80-85>
5. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование) / В. Н. Максимов, Д. Е. Иванощук, П. С. Орлов, **А. А. Иванова** [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 3880. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3880>

6. Verification of Single Nucleotide Polymorphisms rs34554140, rs6670279, and rs6874185 as Novel Molecular Genetic Markers of Sudden Cardiac Death / **A. A. Ivanova**, A. A. Gurazheva, E. S. Melnikova [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2021. – Vol. 13, N 2. – P. 40. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.04>
7. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs34643859 гена *KCNS1*, rs12804550 гена *SCN4B*, rs4514993 гена *SCN11A* / **A. А. Иванова**, Е. С. Мельникова, А. А. Гуражева [и др.] // *Молекулярная медицина*. – 2021. – Т. 19, № 5. – С. 33–39. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-05-05>
8. Метилирование промотора гена *HMGCR* и внезапная сердечная смерть / **A. А. Иванова**, А. А. Гуражева, Е. И. Акиншина [и др.] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2021. – Т. 63, № 6. – С. 539–542. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2021-63-6-539-542>
9. Ivanova A.A. Role of DNA Methylation in Development of Cardiovascular Diseases, Resulting in a Sudden Cardiac Death (Review) / **A. А. Ivanova**, S. V. Maksimova, A. A. Gurazheva // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2022. – Vol. 14, N 1. – P. 83. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.08>

На автореферат поступило 5 отзывов от:

Никулиной Светланы Юрьевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;

Друк Инны Викторовны – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск;

Мулеровой Татьяны Александровны – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры кардиологии Новокузнецкого

государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк;

Понасенко Анастасии Валериевны – кандидата медицинских наук, заведующей лабораторией геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово;

Петелиной Татьяны Ивановны – доктора медицинских наук, заведующей лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ведущего научного сотрудника отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Тюмень.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обусловлен компетентностью и публикациями оппонентов в сфере исследования, которой соответствует диссертация; широкой известностью ведущей организации своими достижениями в данной отрасли науки, способностью определить научную и практическую ценность диссертации, наличием структурного подразделения, одной из основных направлений научно-исследовательской деятельности которого соответствует тематике диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

внезапная сердечная смерть ассоциирована с рядом однонуклеотидных полиморфизмов и их комбинаций (rs34554140, rs6670279

гена *NAALADL2*, rs12904699 гена *OR4F6*, rs12170546 гена *PARVB*, rs6582147, rs2136810 гена *ARAP2*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs17797829, rs35089892 гена *CAMK2B*, rs6762529 гена *NAALADL2*, rs10010305, rs61999948, rs34643859 гена *KCNS1*, комбинации rs10010305 и rs17797829, rs34554140 и rs6670279, rs2136810 и rs6582147).

выявлено, что частота сердечных сокращений и толщина миокарда правого желудочка ассоциированы с rs34643859 гена *KCNS1*, индекс атерогенности - с rs6762529 гена *NAALADL2*, признаки атеросклероза - с rs61999948;

показано, что известные для внезапной сердечной смерти в мировой литературе патогенные и вероятно патогенные мутации (D4301N, 9928_9929insE и I22160T гена *TTN*, R249Q и A1744S гена *MYH7*, T171M гена *CACNA1C*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*, Y1495X гена *SCN5A*) не встречаются в выборке лиц с внезапной сердечной смертью в г. Новосибирске;

отмечена высокая эффективность в группе молодых мужчин, умерших внезапной сердечной смертью экзомного секвенирования (почти в половине случаев внезапной сердечной смерти обнаружены вероятно причинные варианты в генах-кандидатах внезапной сердечной смерти);

определено, что внезапная сердечная смерть ассоциирована с метилированием промотора гена *ABCA1*;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, свидетельствующие об ассоциации внезапной сердечной смерти с рядом однонуклеотидных полиморфизмов, метилированием ДНК, а также об эффективности проведения при внезапной сердечной смерти молекулярной аутопсии методом экзомного секвенирования;

впервые найдена ассоциация внезапной сердечной смерти с исследуемыми однонуклеотидными полиморфизмами (rs34554140, rs6670279, rs12904699 гена *OR4F6*, rs12170546 гена *PARVB*, rs6582147, rs2136810 гена *ARAP2*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs17797829, rs35089892 гена

SAMK2B, rs6762529 гена *NAALADL2*, rs10010305, rs61999948, rs34643859 гена *KCNS1*) в выборке умерших внезапной сердечной смертью в Октябрьском районе г. Новосибирска;

впервые получены данные по ассоциации признаков атеросклероза с rs61999948; индекса атерогенности с rs6762529 гена *NAALADL2*; толщины миокарда правого желудочка и частоты сердечных сокращений с rs34643859 гена *KCNS1*;

впервые в России проведено экзомное секвенирование группы умерших внезапной сердечной смертью до 45 лет мужчин (37 человек);

впервые идентифицированы шесть новых редких вариантов нуклеотидной последовательности генов *TGFB3*, *ABCC9*, *APOB*, *CASQ2*, *RYR2*, *ANKRD1*, известные варианты которых ассоциированы с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и состояниями (аритмогенная дисплазия правого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, дислипидемии, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия), лежащими в основе внезапной сердечной смерти;

впервые проведена оценка ассоциации внезапной сердечной смерти со статусом метилирования CpG-островков расположенных в промоторе или экзонах генов *ABCA1*, *HMGCR*, *F2RL3*, *CDKN2A*;

впервые показано, что внезапная сердечная смерть ассоциирована с метилированием промотора гена *ABCA1*;

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

представлены результаты проведенного экзомного секвенирования группы мужчин умерших внезапной сердечной смертью в возрасте до 45 лет и в 18 случаях обнаружено 34 варианта, вероятно связанных с фенотипом внезапной сердечной смерти, что подтверждает высокую эффективность молекулярной аутопсии методом экзомного секвенирования для генетического анализа редких клинических фенотипов, к которым относится внезапная сердечная смерть;

показана ассоциация внезапной сердечной смерти с рядом полиморфизмов, мутаций генов, статуса метилирования некоторых генов в популяции г. Новосибирска;

результаты исследования внедрены в работу лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, в учебный процесс отдела образования НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в образовательных программах клинической ординатуры по специальностям «Кардиология», «Терапия»; в программах аспирантуры по фундаментальной и клинической медицине, по специальностям «Кардиология», «Внутренние болезни» и «Генетика»;

достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом групп, включенных в исследование, четкими критериями включения и исключения лиц в группы, использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Европейского Общества Кардиологов при формировании групп, адекватно поставленными задачами в соответствии с целью работы, использованием современных судебно-медицинских, клинических и лабораторных методов исследования. В работе применены современные методы статистической обработки данных с использованием пакета программ IBM SPSS.

Личный вклад соискателя состоит в участии в выделении ДНК, формировании групп, включенных в исследование, осуществлении отбора маркеров для исследования, разработке методик и проведении генотипирования исследуемых групп, оценке статуса метилирования, оценке ассоциации фенотипических параметров (судебно-медицинские, антропометрические, клинические, лабораторные показатели) с исследуемыми ДНК-маркерами, осуществлении статистического анализа данных, в участии в анализе данных экзомного секвенирования, создании и регистрации базы данных, написании печатных работ.

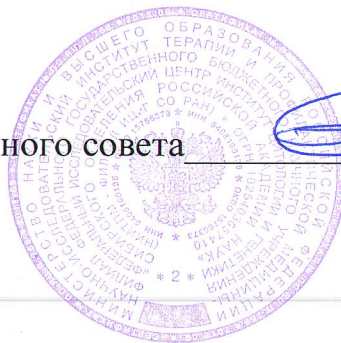
В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Иванова А.А. ответила на задаваемые ей в ходе

заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 15 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Ивановой Анастасии Андреевне ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика (медицинские науки) за решение научной проблемы по комплексному изучению ассоциации внезапной сердечной смерти с молекулярно-генетическими маркерами, в том числе эпигенетическими, что имеет большое значение для развития клинической медицины в области кардиологии. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 7 докторов медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология и 4 доктора медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: «за» – 24 человека, «против» – 0 человек, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета _____



(Рагино Юлия Игоревна)

Ученый секретарь диссертационного совета _____

(Мустафина Светлана Владимировна)

Дата: 15.09.2023