

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ

в диссертационном совете 24.1.215.04, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

по защите диссертации Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

На основании защиты диссертации и результатов голосования членов диссертационного совета (протокол № 4 от 18.02.2025) считать, что диссертация Бобылевой Елены Таировны на тему «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» Минобрнауки России (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции 16.10.2024 г. № 1382)), диссертационный совет принял решение присудить Бобылевой Елене Таировне ученую степень кандидата медицинских наук.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 32 человека. Присутствовали на заседании – 27 человек.

Председатель заседания: д-р мед. наук, профессор, академик РАН Карпов Ростислав Сергеевич

Присутствовали:

№№	ФИО	Ученая степень, шифр специальности в совете	Явка на заседании очно/онлайн/отсут.
Специальность 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)			
1.	Карпов Ростислав Сергеевич	д.м.н. – 3.1.20	очно
2.	Гракова Елена Викторовна	д.м.н. – 3.1.20	очно
3.	Афанасьев Сергей Александрович	д.м.н. – 3.1.20	очно
4.	Ахмедов Шамиль Джаманович	д.м.н. – 3.1.20	очно
5.	Баталов Роман Ефимович	д.м.н. – 3.1.20	отсут.
6.	Бощенко Алла Александровна	д.м.н. – 3.1.20	очно
7.	Ворожцова Ирина Николаевна	д.м.н. – 3.1.20	очно
8.	Вышлов Евгений Викторович	д.м.н. – 3.1.20	очно
9.	Гарганеева Алла Анатольевна	д.м.н. – 3.1.20	отсут.
10.	Кашталап Василий Васильевич	д.м.н. – 3.1.20	очно
11.	Калюжин Вадим Витальевич	д.м.н. – 3.1.20	очно
12.	Козлов Борис Николаевич	д.м.н. – 3.1.20	очно
13.	Мордовин Виктор Федорович	д.м.н. – 3.1.20	очно
14.	Павлюкова Елена Николаевна	д.м.н. – 3.1.20	отсут.
15.	Попов Сергей Валентинович	д.м.н. – 3.1.20	очно
16.	Репин Алексей Николаевич	д.м.н. – 3.1.20	очно
17.	Рябов Вячеслав Валерьевич	д.м.н. – 3.1.20	отсут.
18.	Тепляков Александр Трофимович	д.м.н. – 3.1.20	очно
19.	Трубачева Ирина Анатольевна	д.м.н. – 3.1.20	очно
Специальность 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)			

20.	Лишманов Юрий Борисович	д.м.н. – 3.1.25	онлайн
21.	Зельчан Роман Владимирович	д.м.н. – 3.1.25	очно
22.	Завадовская Вера Дмитриевна	д.м.н. – 3.1.25	отсут.
23.	Завадовский Константин Валерьевич	д.м.н. – 3.1.25	очно
24.	Медведева Анна Александровна	д.м.н. – 3.1.25	очно
25.	Мочула Андрей Викторович	к.м.н. – 3.1.25	очно
26.	Сазонова Светлана Ивановна	д.м.н. – 3.1.25	очно
27.	Усов Владимир Юрьевич	д.м.н. – 3.1.25	очно
28.	Фролова Ирина Георгиевна	д.м.н. – 3.1.25	очно
29.	Чернов Владимир Иванович	д.м.н. – 3.1.25	очно
Специальность 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)			
30.	Уразова Ольга Ивановна	д.м.н. – 3.3.3.	очно
31.	Агафонов Владимир Иванович	д.м.н. – 3.3.3.	очно
32.	Першина Ольга Викторовна	д.м.н. – 3.3.3.	очно

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.02.2025, № 4

о присуждении Бобылевой Елена Таировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) принята к защите 13.12.2024 г. протокол № 25, диссертационным советом 24.1.215.04, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки 10, приказ Минобрнауки России от 12.10.2022 №1142/нк, с изменениями состава в соответствии с приказом Минобрнауки России от 22.05.2023 №1097/нк, с изменениями состава в соответствии с приказом Минобрнауки России от 25.09.2024 №869/нк)).

Соискатель Бобылева Елена Таировна, 07.08.1994 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2017 по 2019 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «Лечебная физкультура и спортивная медицина» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; с 2022 по 2024 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «Анестезиология-реаниматология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации была прикреплена в качестве соискателя на базе научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. С 2019 года по настоящее время работает врачом по спортивной медицине в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Государственный Новосибирский областной врачебно-физкультурный диспансер». С 2020 года по настоящее время Бобылева Елена Таировна работает по совместительству ассистентом кафедры патологической

физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для сдачи кандидатских экзаменов [иностранный (английский) язык; история и философия науки; 14.01.05 кардиология; 14.03.03 патологическая физиология) по направлениям подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, 30.06.01 Фундаментальная медицина (медицинские науки)] Бобылева Е.Т. была прикреплена к ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России в качестве экстерна (приказ ректора ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России от 12 октября 2020 г. №1330/ПО); справка об обучении, подтверждающая сдачу кандидатских экзаменов в ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, получена 29.12.2020 г., №51).

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Научные руководители:

1) Тепляков Александр Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

2) Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1) доктор медицинских наук, профессор Васюк Юрий Александрович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №1, заведующий;

2) доктор медицинских наук, Сумин Алексей Николаевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзыве официального оппонента Васюка Ю.А., содержится один вопрос (отзыв прилагается, на все вопросы получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента Сумина А.Н. содержится 4 вопроса (отзыв прилагается, на все вопросы получены аргументированные ответы).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Самара, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии Дупляковым Дмитрием Викторовичем и утвержденном проректором по научной работе, доктором медицинских наук, профессором Давыдкиным Игорем Леонидовичем, указала, что диссертационная работа Бобылевой Е.Т. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи по поиску новых молекулярно-генетических факторов прогрессирования сердечной дисфункции, развившейся у женщин после химио-лучевой терапии рака молочной железы, с возможностью стратификации риска неблагоприятного течения патологии и оптимизации вторичной профилактики, что имеет важное значение для кардиологии и патологической физиологии.

С учетом актуальности, научной новизны и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022, № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023, № 1786 от 26.10.2023, № 62 от 25.01.2024, № 1382 от

16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а ее автор Бобылева Елена Таировна заслуживает присвоения искомой степени кандидата наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). В отзыве ведущей организации содержатся два вопроса, принципиальных замечаний по диссертационной работе нет (отзыв прилагается, на все вопросы получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 38 научных работ, из них 10 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (80% из Перечня рецензируемых научных изданий, относящихся к категориям K1 и K2), из них 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования WOS / Scopus; 17 тезисов в материалах международных и российских конференций с международным участием, 7 тезисов в материалах всероссийских конференций. Получены 3 патента на изобретения и одно свидетельство о регистрации базы данных. Научные работы соискателя посвящены изучению молекулярно-генетических факторов развития антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности, ранней оценке факторов риска неблагоприятного прогноза ее течения и разработке эффективной кардиопротекторной стратегии с использованием фармакогенетического контроля.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторского вклада и объема научных изданий в диссертации отсутствуют. В публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые работы:

1. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? / Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., **Ratushnyak E.T.**, Teplyakov A.T. // Int J Cardiol. – 2022. – Vol. 350.- P. 55-61. - DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013.

2. Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункцией левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов / Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., **Бобылева Е.Т.**, Березикова Е.Н., Калужин В.В., Тепляков А.Т. // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. - Т. 22(3). - С. 25–35. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-25-35.

3. Патент на изобретение 2793672 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 G01N 33/573. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами, у пациенток с раком молочной железы в течение 24 месяцев / Копьева К.В., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н. **Ратушняк Е.Т.**, Тепляков А.Т. // Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2022110777; заявл. 21.04.2022; опубл. 4.04.2023, Бюл. № 10.

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва от:

- Тарловской Екатерины Иосифовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород;

- Маянской Светланы Дмитриевны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

- Вицени Марины Вячеславовны, кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В отзывах указывается, что представляемая работа имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности, соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации, в которой работают ученые, являющиеся известными учеными по теме защищаемой диссертации, обосновывался их научным авторитетом и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности диссертации и наличием научных исследований (изучение патогенеза, клинического течения и медикаментозных методов профилактики и терапии кардиоваскулярных осложнений химиотерапевтического и лучевого лечения злокачественных новообразований), которые в своем портфолио имеют достаточное количество профильных публикаций в Перечне ведущих российских рецензируемых журналов и изданий в международных базах цитирования с высокими импакт-факторами, что подтверждено представленными сведениями об оппонентах и ведущей организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложена и проверена гипотеза о том, что неблагоприятное течение антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности у женщин после завершения химиолучевой терапии рака молочной железы, маркерами которого являются повышенные концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тетрапектина и растворимого ST2, обусловлено носительством определенных генотипов (С/С гена *MMP-2* (rs243865), С/С гена *MMP-9* (rs3918242), С/Т гена *MMP-9*);

- доказана перспективность мониторинга концентраций матриксной металлопротеиназы-9 и тетрапектина в плазме крови и идентификация полиморфизмов генов фактора, индуцируемого гипоксией 1α , $\beta 1$ -адренорецептора, ангиотензинпревращающего фермента, матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у больных с антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточностью с целью выделения группы пациентов с неблагоприятным течением дисфункции миокарда для осуществления эффективных мер вторичной профилактики;

- разработан способ прогнозирования эффективности вторичной профилактики антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности на основе оценки полиморфизмов гена $\beta 1$ -адренорецептора (rs1801253) и гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4343);

- продемонстрирована возможность повышения эффективности лечения антрациклин-индуцированной симптомной сердечной дисфункции за счет добавления триметазида к стандартной терапии β -адреноблокатором и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- раскрыты особенности течения антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда в зависимости от концентраций матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тетрапектина и растворимого ST2 в плазме крови;

- определено, что носительство генотипов С/С гена матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865), С/С гена матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242), С/Т гена фактора, индуцируемого гипоксией 1α (1772С>Т, rs11549465), С/С гена $\beta 1$ -адренорецептора (rs1801253) и А/А гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4343) является фактором риска прогрессирующего течения ХСН, индуцированной антрациклинами;

- изучено влияние полиморфизмов гена $\beta 1$ -адренорецептора (rs1801253) и гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4343) на эффективность лечения антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда;

- доказаны взаимосвязи генотипов генов матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865) и матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242) с уровнями соответствующих биомаркеров в плазме крови.

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

- создана база данных «Данные комплексного обследования пациенток с раком молочной железы для изучения механизмов развития хронической сердечной недостаточности и антрациклин-индуцированной кардиотоксичности», которая может использоваться для дальнейших исследований в кардиоонкологии;

– выработана стратегия персонифицированного прогнозирования развития и прогрессирования дисфункции миокарда, развившейся через 12 месяцев после окончания химиолучевого лечения рака молочной железы с использованием антрациклинов у женщин без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний;

- предложена стратегия повышения эффективности терапии антрациклин-индуцированной хронической сердечной недостаточности путем добавления триметазида в случае низкой эффективности лечения карведилолом и эналаприлом.

Результаты работы могут быть рекомендованы к внедрению в практику медицинских учреждений кардиологического профиля и онкологического профиля, их целесообразно использовать в учебных курсах по патологической физиологии, при подготовке специалистов в ординатуре по специальностям «кардиология», «терапия», «онкология» и для врачей в качестве дополнительного профессионального образования.

Оценка достоверности результатов исследования: в процессе проведенного диссертантом наблюдательного, нерандомизированного, проспективного научного исследования выполнен анализ 114 пациентов с дисфункцией миокарда, развившейся через 12 месяцев после окончания химиолучевой терапии рака молочной железы, и 70 человек без признаков поражения сердца после аналогичного лечения. Размер общей выборки и сформированных групп достаточен для получения статистически достоверных данных. Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных и высокоинформативных методов исследования. Идея базируется на том, что особенности течения хронической сердечной недостаточности, развившейся после химио-лучевой терапии рака молочной железы с использованием антрациклинов, зависит от генетических факторов, регулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, от активности процессов неспецифического воспаления и фиброза, маркерами которых являются sST2, матриксные металлопротеиназы и тетранектин, а назначение терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторами и триметазидином с учетом полиморфных вариантов генов позволит улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения.

Использование методов современного статистического анализа определяет высокую степень доказательности установленных в работе фактов. Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими данными и результатами, хорошо аргументированы, а также имеют отчетливое научное и практическое значение.

Личный вклад соискателя состоит в участии в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; динамическом обследовании пациентов по окончании химио-лучевой терапии РМЖ и отборе больных согласно критериям включения и исключения, в дальнейшем наблюдении за пациентами после включения в исследование; формировании базы данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах, а также апробации материалов диссертационного исследования.

В ходе защиты были высказаны непринципиальные замечания, не умаляющие достоинств диссертационной работы, касающиеся методологии исследования, особенностей назначения триметазида пациенткам после химио-лучевой терапии рака молочной железы, перспектив дальнейших исследований по данному научному направлению. Бобылева Елена Таировна дала пояснения в отношении высказанных замечаний, подробно ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы, опираясь на результаты, полученные в процессе выполнения диссертационного исследования, и данные современной научной литературы по изучаемой проблеме, привела собственную аргументацию в отношении уточнения механизмов развития дисфункции миокарда после химиолучевого течения с использованием антрациклинов, сделав акцент на значимую роль митохондриальной дисфункции; перспективности использования генетических предикторов и оценки уровней молекулярных биомаркеров фиброза в плазме крови для прогнозирования риска неблагоприятного течения ХСН и повышения эффективности вторичной профилактики в зависимости от особенностей химиотерапевтической лечебной тактики; целесообразности включения в схемы лечения таких пациенток триметазида, обладающего антигипоксическим эффектом и влиянием на энергетический обмен в митохондриях.

