

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.055.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.12.2019 г. № 12

О присуждении Улыбышевой Адэле Анверовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца» по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы принята к защите 22 октября 2019 года, протокол №12/к диссертационным советом Д 208.055.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Улыбышева Адэля Анверовна, 1991 года рождения, в 2019 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина» с присвоением квалификации «Ветеринарный врач». С 2015 года работает в отделе координации и мониторинга научных программ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени

академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время в должности младшего научного сотрудника. Для подготовки диссертации была прикреплена в отдел регуляторных механизмов в трансплантологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 01.03.2019 г. по 26.02.2021 г., приказ № 2/1-ул от 01.02.2019 г.

Диссертация выполнена в отделе регуляторных механизмов в трансплантологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, **Шевченко Ольга Павловна**, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- **Копылов Филипп Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

- **Метельская Виктория Алексеевна** – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела изучения биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем **положительном** отзыве, подписанном **Терещенко Сергеем Николаевичем**, доктором медицинских наук, руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, первым заместителем генерального директора, заместителем генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Улыбышевой А.А. является актуальной. В работе впервые показана связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов острого отторжения, а также с наличием и характером фибротических изменений миокарда трансплантата. Установлено диагностическое значение галектина-3 у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата, что может способствовать внедрению теста на галектин-3 в практику клинической трансплантологии. Принципиально новым является разработанный способ неинвазивной диагностики, позволяющий оценить вероятность наличия фиброза миокарда у реципиентов, перенесших острое отторжение трансплантата. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют получить новое представление о механизмах развития фибротических изменений в трансплантированном сердце и участии галектина-3 в этом процессе. Установлен факт влияния гуморального

отторжения в большей степени, нежели острого клеточного, на развитие фиброза миокарда в трансплантированном сердце, что важно для понимания роли иммунных механизмов в развитии фибротических изменений в трансплантате. Важной для практического использования является рассчитанная величина диагностически значимой пороговой концентрации галектина-3 в отдаленные сроки после трансплантации в отношении фиброза миокарда трансплантированного сердца, а также разработанный оригинальный неинвазивный способ диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

Диссертационная работа Улыбышевой Адэли Анверовны «Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена задача повышения эффективности неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца. По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, научной значимости и оформлению диссертационная работа А.А. Улыбышевой отвечает всем требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Соискатель имеет **13 опубликованных работ**, из них по теме диссертации **13 работ**, в том числе **5 статей в рецензируемых научных изданиях**, входящих в перечень ВАК.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. ST2 при отторжении трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, Д.А. Великий, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. XVII. – №4. – С.96-100.

2. Диагностическое значение тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB и ST2 при отторжении трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, А.В. Аксенова, Н.П. Можейко, Е.А. Стаханова, В.В. Донцов, Е.А. Никитина, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – №4. – С.71-76.

3. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации / О.П. Шевченко, А.В. Аксенова, А.А. Улыбышева, Н.П. Можейко, Е.А. Никитина, В.И. Орлов, Е.А. Стаханова, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – №2. – С.27-33.

4. Галектин-3 у реципиентов сердца / А.А. Улыбышева, О.П. Шевченко, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – №2. – С.145-150.

5. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, О.Е. Гичкун, Н.П. Можейко, Е.А. Стаханова, В.С. Кван, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – №3. – С.62-68.

Работы посвящены изучению роли биомаркеров в развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца; раскрывают значимость биомаркеров, в частности, галектина-3, для диагностики отторжения и фиброза трансплантированного сердца и могут быть основой для разработки методов малоинвазивного мониторинга пациентов в посттрансплантационном периоде. Все работы содержат подлинные и подтвержденные данные. Недостоверные сведения об опубликованных работах в диссертации отсутствуют. Объем работ по теме диссертации составляет 4,85 условных печатных листов. Личный вклад диссертанта в

опубликованные работы заключается в сборе, анализе, статистической обработке материала и непосредственном участии в написании статей.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, заместителя главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), **Климушевой Наталии Федоровны;**

- доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, профессора кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Терентьева Александра Александровича;**

- доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Долгова Владимира Владимировича.**

Отзывы подтверждают, что проведенный в работе анализ содержания галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца и его связи с фибротическими изменениями в миокарде трансплантата, верифицированным по результатам исследования эндомиокардиальных биоптатов, позволяет выявлять реципиентов с высокой вероятностью наличия признаков фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших острое отторжение. Сформированный подход имеет важное практическое значение и позволяет оптимизировать результаты трансплантации сердца путем совершенствования

методов обследования реципиентов. **Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим:

Копылов Филипп Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, один из ведущих специалистов России в кардиологии, является автором многочисленных научных работ в данной области;

Метельская Виктория Алексеевна – доктор биологических наук, профессор имеет многолетний опыт научной работы в области изучения биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, является автором докторской диссертации и многочисленных научных работ в отечественной и зарубежной печати по данной тематике;

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации – один из крупнейших высокотехнологичных научных центров России, имеющий обширный опыт диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сотрудники центра являются авторами большого числа публикации по исследованию роли биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана: научная концепция об участии галектина-3 и острого отторжения в развитии фиброза миокарда трансплантированного сердца с обоснованием нового подхода к малоинвазивной диагностике патологии миокарда у реципиентов сердца;

предложен: оригинальный подход к диагностике фиброза трансплантированного сердца у реципиентов, перенесших острое отторжение трансплантата;

доказана: связь уровня галектина-3 с числом верифицированных по результатам эндомикардиальной биопсии эпизодов острого отторжения;

введена: величина диагностически значимой пороговой концентрации галектина-3 при фиброзе миокарда трансплантата.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана: связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с наличием и характером фибротических изменений миокарда трансплантата, что расширяет представления о роли галектина-3 в патогенезе патологии миокарда трансплантата;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные высокоспецифичные методы лабораторных, иммуногистохимических исследований и статистическая обработка результатов;

изложены аргументы и доказательства, обосновывающие эффективность галектина-3 при диагностике фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших острое отторжение;

раскрыты несоответствия связи различных видов отторжений (клеточного и гуморального) с развитием фиброза миокарда трансплантата;

изучена связь содержания галектина-3 с клиническими и лабораторными данными реципиентов сердца;

проведена модернизация алгоритмов определения риска развития фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца.

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

разработаны и внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург **новые методы малоинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца на основе определения концентраций галектина-3 в крови реципиентов**, что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы практического применения галектина-3 для диагностики фиброза миокарда трансплантата;

создан способ диагностики фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших острое отторжение;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию малоинвазивной диагностики фиброза у реципиентов сердца.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании;

теория вовлечения галектина-3 в механизмы иммунологического повреждения трансплантата построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея малоинвазивного мониторинга состояния реципиентов сердца в посттрансплантационном периоде **базируется на** анализе и обобщении опыта российских и зарубежных исследователей;

использовано сравнение собственных данных с результатами, полученными ранее по данной проблематике;

установлено как качественное, так и количественное совпадение собственных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и статистической обработки полученных данных; объём исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в разработке концепции и постановке задач исследования; автор самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования, выполнила определение концентрации биомаркеров с помощью иммуноферментного анализа, сформировала базу данных, провела статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

На заседании 24 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Улыбышевой А.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, в том числе 6 докторов биологических наук, участвовавших в заседании из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали «за» – 21 человек, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор



Готье С.В.

Ученый секретарь диссертационного совета
Кандидат ветеринарных наук

Волкова Е.А.

25.12.2019 г.