

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ" ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК  
аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 15 октября 2015 г. № 232

О присуждении Шевченко Алле Владимировне, гражданке РФ ученой  
степени доктора биологических наук.

Диссертация «Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний» по специальности 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» принята к защите 23 июня 2015 г., протокол № 228 диссертационным советом Д 001.001.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии" (НИИФКИ), почтовый адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ № 714 от 02.10.2012 г.

Соискатель Шевченко Алла Владимировна 1964 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Аллельный полиморфизм генов транспортных белков (TAP1/2) и генов белков теплового шока (HSP-70) при заболеваниях суставного аппарата» по специальности 14.00.36 «аллергология и иммунология» защитила в 2002 г., в диссертационном совете, созданном на базе Государственного учреждения Научно-исследовательский институт клинической иммунологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Работает старшим научным сотрудником в лаборатории клинической иммуногенетики Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск.

Научный консультант- **Коненков Владимир Иосифович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г.Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1.**Бубнова Людмила Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

2.**Гуляева Людмила Федоровна**, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики»

3.**Меркулова Татьяна Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории регуляции экспрессии генов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация **Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России**, г. Москва дала работе положительное заключение, подписанное **Алексеевым Леонидом Петровичем**, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе и инновационной деятельности Федерального государственного бюджетного



учреждения «ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России и указала, что исследование является законченной научно - исследовательской работой, имеющей научно-практическое значение в изучении иммунопатогенеза мультифакториальных заболеваний.

Соискатель имеет 108 опубликованных работ, учитываемых Информационно-аналитической системой SCIENCE INDEX. По теме диссертации опубликовано 76 работ, в том числе 41 статья (общим объемом 293 п.с.) в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Из них 16 статей (104 п.с.) подготовлены в печать соискателем лично. Основные материалы диссертационной работы обсуждены на конференциях, в том числе с международным участием (опубликовано 29 тезисов), 6 статей в сборниках.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Шевченко А.В.**, Голованова О.В., Коненков В.И., Толкачева О.М., Ромащенко А.Г., Максимов В.Н., Воевода М.И. Анализ полиморфизма трех позиций промоторного региона гена TNF-а у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. // Кардиология.- 2010.- Т.50 (2).- с.9-14.
2. **Шевченко А.В.**, Голованова О.В., Коненков В.И., Толкачева О.М., Максимов В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Терапевтический архив.- 2010.- Т.82(1).- с.31-34.
3. **Шевченко А.В.**, Прокофьев В.Ф., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Воевода М.И., Коненков В.И. Ассоциация полиморфизма генов воспалительных цитокинов с уровнями биохимических маркеров в сыворотке крови при коронарном атеросклерозе. // Медицинская иммунология.- 2014.- Т.16, N4.- с.333-344.
4. **Шевченко А.В.**, Коненков В.И., Гарбуков Е.Ю., Стахеева М.Н. Ассоциированность полиморфизма в промоторных участках генов

металлопротеиназ (mmp2, mmp3, mmp9) с вариантами клинического течения рака молочной железы у женщин России// Вопросы онкологии.- 2014.- т.60(5).- с. 630-635.

5. **Шевченко А.В.**, Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Покушалов Е.А. Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (ммп) и гена фактора роста эндотелия сосудов (vegф) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда// Терапевтический архив. -2014.- Т. 86(4).- С. 19-24.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:**

1. Заведующего курсом эндокринологии кафедры внутренних болезней №2 с курсом постдипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. Войно-Ясенецкого» МЗ России, д.м.н., профессора Догадина С.А.

2.Президента ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ России, академика РАН, д.м.н., профессора Мазурова В.И.

3.Руководителя лаборатории общей иммунологии ФГБНЦ «Институт экспериментальной медицины», главного редактора журнала «Цитокины и воспаление», д.м.н., профессора Назарова П.Г.

4.Руководителя секции клинической иммунологии института иммунофизиологии, профессора кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР медицинского инстицта ГБОУ ВПО «Российский университет Дружбы народов», д.м.н., профессора Нестеровой И.В.

5. Научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», академика РАН, д.м.н, профессора Пузырева В.П.

6. ВрИО директора «Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии имикробиологии им. Пастера», заведующего лабораторией молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии, член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Тотоляна А.А.



7.Заместителя директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующего отделом ранних артритов, д.м.н. Каратеева Д.Е.

8.Директора ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» академика РАН, д.м.н., профессора Чойнзонова Е.Л.

9.Научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», руководителя отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, академика РАН, д.м.н., профессора

Карпова Р.С.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высоким уровнем научной компетенции в области диссертационного исследования, наличием публикаций по рассматриваемым в диссертации проблемам за последние пять лет в рецензируемых научных изданиях; выбор ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России обусловливается тем, что это специализированный институт, который на протяжении нескольких десятков лет проводит исследования в области иммунологии и обладает весомыми научными достижениями в проблемах, обсуждаемых в диссертационной работе.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** новая научная концепция формирования определенных генетических сетевых взаимосвязей, ассоциированных с уровнем клинических маркеров при таких мультифакториальных заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД2), ревматоидный артрит (РА), рак молочной железы (РМЖ).

**предложен** новый методологический подход к анализу: сопряженный индивидуальный анализ определенных позиций генома человека, при котором

несколько полиморфных позиций анализируются как единый генетический признак.

**доказано**, что анализируемые гены медиаторов воспалительного ответа образуют индивидуальные ассоциированные с ИБС, СД2, РА и РМЖ генные сети. Наряду с индивидуальными для определенного заболевания комплексными генотипами, выявлены общие комплексные генотипы предрасположенности/резистентности одновременно к нескольким анализируемым МФЗ, что свидетельствует об их синтропности по отношению к анализируемым заболеваниям. При этом все комплексные генотипы, позитивно ассоциированные с какой-либо одной анализируемой патологией, могут быть только позитивно ассоциированы с другой патологией в женских группах. Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе протективных генотипов в этих группах обследованных лиц. Это свидетельствует о том, что такие варианты генетических сетей отображают единый вектор иммунного ответа.

**введены** новые иммуногенетические критерии формирования групп высокого риска развития ИБС, СД2, РМЖ, РА.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

доказана высокая информативность анализа комплексных генотипов, в отличие от единичных полиморфизмов, что позволяет использовать данные результаты дополнительно при скрининговых обследованиях с целью выделения групп повышенного риска к развитию ИБС, СД 2, РМЖ, РА. Показана связь генных комплексов с уровнями лабораторных показателей, что вносит вклад в понимание механизмов развития анализируемых заболеваний.

**применительно к проблематике диссертации результативно использованы** методики генотипирования, иммуноферментного анализа и статистические методы, позволившие получить новые данные об ассоциированности генов, продукты которых принимают непосредственное участие в иммунном ответе, с развитием ИБС, СД2, РМЖ, РА. Выявлены полиморфные маркеры, ассоциированные с клиническими характеристиками



анализируемых МФЗ, что способствует лучшему пониманию иммунопатогенеза этих заболеваний.

**изложены научные положения:** полиморфизм регуляторных регионов генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеинах, фактора роста эндотелия сосудов ассоциирован с развитием и клиническими проявлениями таких мультифакториальных заболеваний, как ИБС, РА, СД 2 типа и РМЖ; полиморфизм исследованных генов в регуляторных областях носит функциональный характер и проявляет свое влияние на течение МФЗ через детерминированность уровня синтеза белковых продуктов; анализ комплексных генотипов всех исследуемых генов как единых генетических признаков существенно повышает степень их ассоциированности с наличием исследованных МФЗ; определенные комплексные генотипы анализируемых генов ассоциированы одновременно с несколькими из анализируемых МФЗ.

**раскрыты** особенности структуры генных сетей ассоциированных с развитием ИБС, РА, СД2, РМЖ и особенности структуры генных сетей, являющихся общими для анализируемых заболеваний.

**изучены** ассоциативные связи генов воспаления, деструкции и ангиогенеза с развитием ИБС, СД 2 типа, РА, РМЖ и рядом их клинических особенностей; ассоциированность полиморфизма генов ключевых цитокинов с уровнем их спонтанной и стимулированной Соп А продукции в культурах МНК; взаимосвязь комплексных генотипов генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов с уровнями сывороточной продукции основных кардиомаркеров при коронарном атеросклерозе, маркеров инсулинорезистентности при СД 2 типа, РФ и СРБ при РА; особенности структуры индивидуально ассоциированных с патологиями комплексных генотипов и комплексов, являющихся синтропными для заболеваний.

**предложена** модернизация способов раннего выявления групп высокого риска развития ИБС, РА, СД2, РМЖ, повышающая точность за счет

использования комплексного подхода к анализу генетических маркеров, ассоциированных с патологией.

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

**разработан и внедрен** способ прогноза выявления РА, СД2, ИБС и вариантов их течения (как дополнительный критерий) в научный процесс лабораторий эндокринологии и патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии «НИИКЭЛ», в работу терапевтического и консультативного отделений клиники «НИИКЭЛ», научный и лечебный процесс НИИ терапии и профилактической медицины «НИИТПМ»

**определены** комплексные генотипы генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, ассоциированные с высокой предрасположенностью к развитию ИБС, СД 2 типа, РА, РМЖ

**создана** математическая модель прогнозирования риска развития и течения ИБС, СД2, РА, РМЖ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик, позволяющих легко воспроизводить результаты. Теоретические основы исследования и дизайн исследования базируется на классических представлениях иммунологических и иммуногенетических взаимодействий и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации.

**Идея** базируется на обобщении данных по анализу ассоциированности единичных полиморфизмов с МФЗ, теории сетевых взаимосвязей, концепции синтропных генов и согласуется с ранее известными принципами их исследования.

Использованы клинически описанные представительные выборки пациентов и адекватно сформированные контрольные группы для анализа



«случай-контроль», современные методы исследования и математической обработки полученных данных, обоснован выбор анализируемых генов, научно аргументированы заключения и выводы.

**Личный вклад соискателя состоит в:** разработке дизайна исследования; автором лично или при его непосредственном участии выполнено генотипирование полиморфных позиций регуляторных регионов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов в группах пациентов с ИБС, РА, РМЖ, СД2 и в контрольной группе; проведено определение концентрации ключевых цитокинов в спонтанной и стимулированной культуре МНК методом ИФА; статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов исследований, интерпретация полученных данных. Основные публикации по теме подготовлены автором лично.

На заседании 15 октября 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Шевченко Алле Владимировне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за 17, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного  
вета, доктор медицинских наук,  
рофессор, академик РАН

Ученый секретарь  
иссертационного совета, кандидат  
ецинических наук



Козлов Владимир  
Александрович

Белгородцев Сергей  
Николаевич

22 октября 2015 г.