

Заключение диссертационного совета 21.2.068.01,
созданного на базе федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Сибирский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29 ноября 2024 г. №3

О присуждении Гончарову Максиму Дмитриевичу, гражданину
Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа «Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) принята к защите 13.09.2024 г. (протокол №2) диссертационным советом 21.2.068.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, в соответствии с приказом о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012 Министерства образования и науки Российской Федерации.

Соискатель Гончаров Максим Дмитриевич, 10 сентября 1989 года рождения, в 2012 году окончил медико-биологический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности медицинская биохимия, а в 2013 году окончил интернатуру по клинической лабораторной диагностике. В

настоящее время работает в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск) врачом клинической лабораторной диагностики.

Диссертация выполнена на кафедре терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Юрий Исаевич Гринштейн, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра терапии ИПО, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

– Цыбиков Намжил Нанзатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита);

– Груздева Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ, г. Томск) в своем положительном заключении, подписанном кандидатом медицинских наук Ребровой Натальей Васильевной, заведующей отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», указала, что диссертация Гончарова М. Д. на тему «Продукция

активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Соискатель имеет 19 опубликованных научных работ (9 полнотекстовых статей, 9 тезисов, 1 патент), из них 12 (8 статей, 4 тезиса) в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации и индексируемых в Scopus и Web of Science. Зарегистрирован 1 патент РФ на изобретение «Способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте» №2699569 С1. Вклад автора составляет не менее 85%. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Гончаров, М.Д.** Состояние гемостаза у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при ишемической болезни сердца / Гончаров М.Д., Веселов А.Е., Пац Ю.С. // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2019. – Т. 11, № 5-2. – С. 34-39.
2. Resistance to Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease Is the Result of Metabolic Activity of Platelets / Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Kosinova A.A., **Goncharov M.D.** // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13, № 8. – P. 178.
3. Chemiluminescent Analysis of Reactive Oxygen Species Synthesis by Platelets from Patients with Coronary Heart Disease / Savchenko A.A., **Goncharov**

M.D., Grinsthein Yu.I., Gvozdev I.I., Mongush T.S., Kosinova A.A. // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2020. – Vol. 169, № 4. – P. 535-538.

4. Аспиринорезистентность как результат нарушения взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ишемической болезнью сердца / **Гончаров М.Д.**, Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Гвоздев И.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, №1. – С. 16-22.

5. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / **Гончаров М.Д.**, Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 24-32.

6. **Гончаров, М.Д.** Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 12-28.

В диссертации не выявлено недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертационного исследования.

На автореферат поступили отзывы от доктора медицинских наук, профессора Лифшиц Галины Израилевны, заведующей лабораторией персонализированной медицины ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск); доктора медицинских наук, профессора Гильманова Александра Жановича, заведующего кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; доктора медицинских наук, профессора Цвиренко Сергея

Васильевича, профессора кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; доктора медицинских наук, профессора Панченко Елизаветы Павловны, руководителя отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации и официальных оппонентов обоснован их высоким квалификационным уровнем, опытом проведения научно-исследовательских работ, а также наличием научных публикаций в рецензируемых изданиях по соответствующему диссертационному исследованию направления патологическая физиология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые установлена высокая продукция первичных и вторичных активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, а также у пациентов с ИБС, резистентных к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, по сравнению с контрольной группой;
- впервые в спонтанных и индуцированных тестах выявлены прямые взаимосвязи между показателями продукции первичных активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом. При монотерапии у пациентов с ИБС, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, такие взаимосвязи обнаруживаются в основном в индуцированных тестах;
- впервые установлена стабильная продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, резистентных к

антиагрегантной терапии, после коронарного шунтирования по сравнению с периодом до операции, независимо от схемы применения терапии: монотерапия ацетилсалициловой кислотой или двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом;

– впервые получены данные, согласно которым у пациентов с ИБС, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, высокая продукция преимущественно вторичных активных форм кислорода тромбоцитами соответствует низкой агрегации тромбоцитов с адреналином. В свою очередь, у пациентов с ИБС, резистентных к антиагрегантной терапии, высокая продукция первичных и вторичных активных форм кислорода тромбоцитами при двойной антиагрегантной терапии и низкая их продукция при монотерапии ацетилсалициловой кислотой соответствуют высокой агрегационной активности тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ и арахидоновой кислотой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– полученные в работе новые данные расширяют представления о механизмах аспиринорезистентности тромбоцитов, предполагая участие нейтрофилов, а также о возможных механизмах взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и характера антиагрегантной терапии;

– полученные результаты уточняют сведения о роли активных форм кислорода в регуляции агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и характера антиагрегантной терапии;

– анализ результатов дополняет имеющиеся представления о чувствительности тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИБС, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, не только к антиагрегантам, но и к факторам, влияющим на клетки при операции коронарного шунтирования.

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

- разработан методический подход к оценке генерации активных форм кислорода тромбоцитами с помощью хемилюминесцентного метода с определением оптимального содержания реакционной смеси;
- разработан и запатентован «Способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте» у пациентов с ИБС, который может быть использован для своевременной диагностики резистентности и предотвращения развития нежелательных коронарных событий у пациентов с ИБС, резистентных к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- работа выполнена на достаточном объеме клинического материала (обследовано 104 пациента с ИБС со II-III функциональным классом стенокардии напряжения, контрольная группа – 32 здоровых донора) с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Протокол № 76/2016 от 04.05.2017);
- в работе использовались современные методы исследования, которые позволяют решить поставленные задачи (методы выделения тромбоцитов и нейтрофилов, оценки агрегации тромбоцитов и их резистентности к ацетилсалициловой кислоте, оценки продукции клетками активных форм кислорода с помощью биохемилюминесценции);
- использованы адекватные методы статистической обработки полученных результатов, подтверждающие доказательность выводов и основных положений, выносимых на защиту.

Личный вклад соискателя заключается в участии автора во всех этапах проведенного исследования, начиная от разработки темы и планирования, заканчивая самостоятельным выполнением экспериментальной части и получением исходных данных, их обработкой и оценкой, формулировкой выводов. По результатам автором были

подготовлены публикации и доклады, представленные в виде выступлений на конференциях и статей в печатных изданиях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Гончаров Максим Дмитриевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, привел собственную аргументацию в пользу обоснованности выбранного экспериментального подхода и интерпретации полученных им результатов.

На заседании 29 ноября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по поиску новых маркеров резистентности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте и об участии в этом механизме активных форм кислорода и нейтрофилов при ишемической болезни сердца, присудить Гончарову Максиму Дмитриевичу учёную степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против – 0 недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета



Ольга Ивановна Уразова

Ученый секретарь

диссертационного совета

29 ноября 2024 г.

Ирина Викторовна Петрова