

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Красноярский государственный
медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России**

Партизана Железняк ул., д. 1, г. Красноярск, 660022
тел. 220-13-95 факс (391) 228-08-60, e-mail: rector@krasgmu.ru
ОКПО: 01962882 ОГРН: 1022402471992
ОКТМО: 04701000
ИНН/КПП: 2465015109/246501001

09.03.2023 № 08-01-01/1232

На № _____ от _____

Г



УТВЕРЖДАЮ:

Ректор ФГБОУ ВО КрасГМУ

им. проф. В.Ф. Войно-

Ясенецкого Минздрава

России

д.м.н., профессор

А.В. Протопопов

« 09 » марта 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования» выполнена на кафедре терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

В период выполнения диссертации соискатель Гончаров Максим Дмитриевич работал в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск) в должности врача клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории со 02.09.2013 г., где продолжает работать по настоящее время. Является преподавателем отделения «Лабораторная диагностика» фармацевтического колледжа ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России со 02.09.2019 г. и по настоящее время.

Гончаров М.Д. окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Медицинская биохимия» в 2012 г.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего

образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор провел планирование работы и подготовил обзор, систематизацию имеющихся в литературе данных по теме исследования, выполнил анализ, оценку и статистическую обработку полученных данных, по результатам чего были сформулированы выводы диссертационной работы. Автор лично всем обследуемым пациентам трижды определял агрегацию тромбоцитов с коллагеном, АДФ, адреналином и арахидоновой кислотой методом оптической агрегометрии; определял аспиринорезистентность тромбоцитов при инкубации с ацетилсалициловой кислотой методом оптической агрегометрии с арахидоновой кислотой. Для части пациентов автор проводил измерение показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции тромбоцитов и нейтрофилов. Автором подготовлены к печати публикации, заявка на патент, диссертация, автореферат.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Оценка степени достоверности основных научных результатов строится на представительности и достоверности исходных данных, корректности методик исследования и проведенных расчетов.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета. Проверка первичной документации (протоколы лабораторного обследования (агрегометрии), бланки информационных листов и информированного согласия, электронные базы пациентов с данными их анамнеза, медикаментозной терапии, лабораторных и инструментальных исследований) проведена комиссией в составе: председателя – проректора по научной работе д.м.н., профессора Шестерни П.А., членов комиссии: д.м.н., профессора, заведующего кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО Матюшина Г.В. и д.м.н., заведующего кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО Моргуна А.В. Первичные

материалы соответствуют данным диссертации, замечаний по оформлению первичной документации нет. Акт проверки утвержден 06 февраля 2023 года.

Научная новизна результатов исследования

Впервые изучено взаимоотношение показателей продукции активных форм кислорода тромбоцитов и нейтрофилов в условиях хронической ишемии миокарда. Впервые установлено влияние коронарного шунтирования и антиагрегантной терапии на продукцию нейтрофилами и тромбоцитами активных форм кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от их чувствительности к действию ацетилсалициловой кислоты.

Впервые установлены достоверные отличия в показателях продукции активных форм кислорода тромбоцитов между резистентными и чувствительными к ацетилсалициловой кислоте пациентами с ишемической болезнью сердца до начала антиагрегантной терапии и перед операцией коронарного шунтирования.

Обнаружена разная направленность сигнальной роли активных форм кислорода на агрегационный потенциал тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте.

Практическая значимость исследования

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 больных с ишемической болезнью сердца, который позволяет определить степень чувствительности тромбоцитов к применяемым препаратам ацетилсалициловой кислоты. При наличии в медицинской организации биохемилюминесцентного анализатора предложено его применение в клинической практике для диагностики чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте до начала антиагрегантной терапии, что является очень важным параметром. Вычисление площади под кривой АДФ-индуцированной хемилюминесценции тромбоцитов с люцигенином, полученной на таком анализаторе, позволяет распределить пациентов с ишемической болезнью сердца на чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте. Своевременная диагностика резистентности к ацетилсалициловой кислоте предотвратит развитие нежелательных коронарных событий у таких больных, резистентных к препаратам.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание диссертационной работы и её результатов полностью отражено в 19 научных работах автора, в том числе в 8 статьях и 4 тезисах, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК, индексируемых в SCOPUS и Web of Science и патенте РФ на изобретение:

1. Особенности хемилюминесцентной активности тромбоцитов у больных ИБС до и после коронарного шунтирования на терапии ацетилсалициловой кислотой / Гончаров М.Д., Савченко А.А., Монгуш Т.С., Косинова А.А., Грищенко Д.А., Гринштейн Ю.И. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием) «Новые технологии - в практику здравоохранения». 25-28 сентября, 2018 г. – Москва, 2018. – С. 666.

2. Показатели хемилюминесценции тромбоцитов у чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / Гончаров М.Д., Монгуш Т.С., Савченко А.А., Грищенко Д.А., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. // Лабораторная Служба. – 2019. – Т.8, №1. – С. 23. (ИФ РИНЦ 0,244)

3. 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. (ИФ РИНЦ 0,437)

4. Дубынина, Ю.А. Особенности хемилюминесцентной активности тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца / Дубынина Ю.А., Гвоздев И.И., Гончаров М.Д. // **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture**. – 2019. – Т. 11, №5-2. – С. 40-44. (ИФ РИНЦ 0,437)

5. Пат. 2699569 С1. Российская Федерация: МПК А61К 31/16, А61К 35/19, А61Р 9/10, G01N 33/49. Способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте / Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гончаров М.Д., Косинова А.А., Гвоздев И.И. Заявитель и патентообладатель: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого. – № 2018143960; опубл. 06.09.2019. Бюл. № 25. – 9 с.

6. К вопросу межклеточного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов при недостаточном ответе тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ИБС / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С., Савченко А.А. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «РКО для профессионалов и пациентов - от

первичной помощи к новейшим технологиям». 24-26 сентября, 2019 г. – Екатеринбург, 2019. – С. 328.

7. Взаимное влияние клеток крови и его возможная роль в снижении чувствительности тромбоцитов к действию ацетилсалициловой кислоты / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Монгуш Т.С. // Материалы VIII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии». 10-11 октября 2019 г. – Кемерово. **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2019. – Т.8, №3. – С. 31. (ИФ РИНЦ 0,897)

8. Коронарное шунтирование: исходы и эффективность антитромбоцитарной терапии / Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д. // **Креативная кардиология.** – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 138-149. (ИФ РИНЦ 0,439)

9. Влияние искусственного кровообращения на хемилюминесцентную активность тромбоцитов в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте в пробе *in vitro* у больных ИБС / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Монгуш Т.С. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения». 29 сентября-01 октября 2020 г. – Казань, 2020. – С. 777.

10. 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. (IF 4,6)

11. Chemiluminescent Analysis of Reactive Oxygen Species Synthesis by Platelets from Patients with Coronary Heart Disease / Savchenko A.A., Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Gvozdev I.I., Mongush T.S., Kosinova A.A. // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine.** – 2020. – Vol. 169, № 4. – P. 535-538. (IF 0,7)

12. Связь чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте с продукцией активных форм кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца на антитромбоцитарной терапии / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. // **Кардиологический вестник.** – 2021. – Т. 16, спецвыпуск. – С. 28-29. (ИФ РИНЦ 0,282)

13. The influence of metabolic activity of platelets on sensitivity to Acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease / Kosinova A., Grinshtein Y., Savchenko A., Goncharov M. // **European Heart Journal.** - 2021. - Vol.42, №1. - P.3225. (IF 39,3)

14. Изменение продукции активных форм кислорода тромбоцитами в генезе их недостаточного ответа на антитромбоцитарную терапию при коронарной реваскуляризации / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. // **Атеросклероз**. Материалы IX съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – 2021. – Т.17, № 3. – С. 61-62. (ИФ РИНЦ 0,353)

15. 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. (ИФ РИНЦ 0,885)

16. Хемилюминесцентная активность и агрегация тромбоцитов при хронической коронарной болезни сердца на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой до и после коронарного шунтирования / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 1. – С. 42-51. (ИФ РИНЦ 0,434)

17. 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. (ИФ РИНЦ 1,583)

18. 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. (ИФ РИНЦ 0,614)

19. Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами, их межклеточное взаимодействие у чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет». 29 сентября-01 октября 2022 г. – Казань, 2022. – С. 302.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите

Область исследования представленной диссертационной работы Гончарова Максима Дмитриевича относится к специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). Соответствует основным пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки): п. 2 – Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 6 – Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни; п. 7 – Изучение реактивности и резистентности организма, комплекса его видовых, этнических, половых, возрастных, конституциональных, генетических и других индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на действие внешних патогенных факторов; п. 10 – Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса или болезни.

Диссертация Гончарова Максима Дмитриевича на тему «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) представляет собой научно-квалификационную работу, которая решает задачу определения возможной роли межклеточного взаимодействия нейтрофилов и тромбоцитов в механизме недостаточного ответа последних на ацетилсалициловую кислоту, а также определяет новый достоверный хемилюминесцентный метод выявления резистентности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте с целью персонализации терапии антиагрегантами. Работа полностью соответствует критериям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация «Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования» Гончарова Максима Дмитриевича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании проблемной комиссии КрасГМУ «Фундаментальная медицина».

Присутствовали на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «ЗА» – 12 чел., «ПРОТИВ» – нет, «ВОЗДЕРЖАЛИСЬ» – нет; протокол № 4 от 15 ноября 2022 года

Председатель проблемной комиссии
«Фундаментальная медицина»,
зав. кафедрой патологической физиологии
имени профессора В.В. Иванова,
д.м.н., профессор

Т.Г. Рукша

Секретарь проблемной комиссии
«Фундаментальная медицина»,
доцент кафедры микробиологии
имени доцента Б.М. Зельмановича,
к.б.н., доцент

О.В. Перьянова

Адрес: 660022, Красноярский край,
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
тел. +7 (391) 220-13-95, факс +7 (391) 228-08-60
E-mail: rector@krasgmu.ru
Официальный сайт <https://krasgmu.ru/>

Подпись <u>Т.Г. Рукша</u>	
<u>О.В. Перьянова</u>	
УДОСТОВЕРЯЮ:	
специалист отдела кадров:	
<u>Фад</u> (подпись)	<u>О.В. Перьянова</u> (расшифровка подписи)
« 09 »	03 2023 г.

