

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д208.054.04,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.10.19 №33

О присуждении Березовской Гелене Анатольевне, гражданину
Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нарушения гемостаза и течение ишемической болезни сердца
после эндоваскулярной реваскуляризации» по специальностям: 14.01.05 –
кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология

принята к защите 28.06.2019, протокол № 27 диссертационным советом

Д 208.054.04, созданным на базе федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от
15.12.2015.

Соискатель Березовская Гелена Анатольевна 1969 года рождения.

Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
«Гликозаминогликаны и белки внеклеточного матрикса миокарда у больных с
острым инфарктом миокарда» защитила в 2003 году в диссертационном совете,
созданным на базе Научного центра клинической и экспериментальной
медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (г.
Новосибирск).

Работает старшим научным сотрудником в федеральном государственном
бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории острого коронарного синдрома ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Карпенко Михаил Алексеевич, ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, администрация, заместитель генерального директора по научно-лечебной работе;

доктор медицинских наук, профессор Петрищев Николай Николаевич, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Центр лазерной медицины, руководитель Центра; кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, кафедра факультетской терапии, начальник;

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», заместитель главного врача по медицинской части;

Тюкавин Александр Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, кафедра физиологии и патологии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Сайгановым Сергеем Анатольевичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им М.С. Кушаковского, заведующий кафедрой

указала, что диссертационное исследование Березовской Г.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны новые теоретические и практические положения о сути процессов нарушений гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации, лежащих в основе антитромботических эффектов, что позволяет оценить характер и выраженность изменений в системе гемостаза, прогнозировать вероятность рецидивов стенокардии и эффективно контролировать использование антиагрегантов, что в совокупности можно квалифицировать как крупное научное достижение.

Соискатель имеет 56 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 48 (189/86) работ, опубликованных рецензируемых научных изданиях - 19 (132/68).

В этих публикациях достаточно полно отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Руюткина, Л.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, Г.А. Березовская // Фарматека. – 2013.– № 16.– С. 15–21.
2. Руюткина, Л.А. К вопросу о приоритетах сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: сердечно-сосудистые аспекты гипогликемий / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, Г.А. Березовская // Сердце: журнал для практикующих врачей.– 2013.– №40.– С. 207–213.
3. Шмелева, В.М. Новые лабораторные возможности мониторинга противотромботической терапии / В.М. Шмелева, О.А. Смирнова, О.Ю. Матвиенко, О.Г. Головина, Ю.А. Наместников, В.Е. Солдатенков, Н.Б. Салтыкова, Г.А. Березовская, Л.П. Папаян // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С.29–34.

4. Напалкова, О.С. Тест генерации тромбина в динамике у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, М.А. Карпенко, Г.А. Березовская и др. // Клиническая лабораторная диагностика.– 2015.– №4.– С.40–45.
5. Березовская, Г.А. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства / Г.А. Березовская, О.А. Смирнова, Н.Н. Петрищев и др. // Атеротромбоз.– 2015.– № 1.– С.40–51.
6. Березовская, Г.А. Интенсивность образования тромбина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / Г.А. Березовская, Н.Н. Петрищев, Л.П. Папаян и др. // Атеротромбоз.– 2015.– № 2.– С.115–123.
7. Напалкова, О.С. Тромбин как ключевой фермент гемостаза и его роль в атеросклерозе и воспалении / О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, С.В. Лапин, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, Г.А. Березовская и др. // Медицинский алфавит.– 2015.– Т.3, № 11.– С.42–45.
8. Березовская, Г.А. Роль тромбина в развитии осложнений после интракоронарного стентирования / Г.А. Березовская, М.А. Карпенко, Н.Н. Петрищев и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.– 2015.– № 3(55). – С. 4–13.
9. Напалкова, О.С. Тест генерации тромбина в оценке риска повторной операции реваскуляризации миокарда / О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, Г.А. Березовская и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016.– № 1. – С.65–71.
10. Березовская, Г.А. Коронарное кровообращение и возобновление клиники ишемической болезни сердца после интракоронарного стентирования / Г.А. Березовская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.– 2016.– № 3(59).– С. 57–63.
11. Березовская, Г.А. Клинический случай развития рестеноза внутри стента после коронарной ангиопластики со стентированием у больного ишемической

болезнью сердца / Г.А. Березовская // Кардиология: новости, мнения, обучение.– 2017.– № 1 (12).– С.48–51.

12. Березовская, Г.А. Интенсивность образования тромбина и сократительная способность миокарда у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / Г.А. Березовская, Е.С. Клокова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.– 2017.– № 2(62).– С. 63–69.

13. Lazovskaya, T.V. Possibilities of Neural Networks for Personalization Approaches for Prevention of Complications After Endovascular Interventions / T.V. Lazovskaya, D.A. Tarkhov, G.A. Berezovskaya et al. // In: Cong F, Leung A, Wei Q, eds. Advances in Neural Networks - ISNN 2017: 14th International Symposium, ISNN 2017, Sapporo, Hakodate, and Muroran, Hokkaido, Japan, June 21-26, 2017, Proceedings, Part I. Cham: Springer International Publishing.–2017.–P. 379-385. doi:10.1007/978-3-319-59072-1_45.

14. Березовская, Г.А. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства / Г.А. Березовская, Е.С. Клокова, Н.Н. Петрищев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.– 2017.– Т.61, № 4.– С. 83 – 88.

15. Berezovskaya, G. Thrombin generation test for evaluation of antiplatelet treatment in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention / G. Berezovskaya, O. Smirnova, N. Khromov-Borisov et al. //Platelets.– 2018.–V.29, № 2.– P.185-191. doi:10.1080/09537104.2017.1294680.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: Беленкова Юрия Никитича – доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (г.Москва); Арутюнова Григория Павловича – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (г.Москва); Козиоловой Натальи Андреевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики

внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» (г.Пермь); Каде Азамата Халидовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (г.Краснодар); Благоднравова Михаила Львовича – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва). В отзывах указано, что диссертационное исследование Г.А. Березовской является завершённым научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальных проблем, связанных с прогнозированием и предотвращением рецидивов ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации, на основе оценки влияний нарушений в системе гемостаза на течение заболевания после вмешательства. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким квалификационным уровнем в области кардиологии и патологической физиологии, большим опытом проведения фундаментальных и клинических исследований по проблеме, связанной с темой диссертации, наличием научных работ по соответствующей проблематике, а также огромным клиническим опытом лечения больных ишемической болезнью сердца.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о влиянии нарушений в системе гемостаза на характер течения ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации. В основе концепции лежат выявленные с помощью новой экспериментальной методики закономерности тромбиногенеза, связанного как с классическим коагуляционным каскадом, так и с тромбоцитами, а также научная идея, обогащающая теоретические знания о патогенезе и отражающая

принципиально новый подход к характеристике гемостатического потенциала крови, позволяющего углубленно оценить его состояние и расширить границы практического применения фундаментальных знаний;

предложено использование оценки интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза для комплексной оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза, а связанного с тромбоцитами тромбиногенеза – для оценки состояния тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и действия антиагрегантных препаратов; носительство полиморфного маркера гена свёртывания крови XIII – генотипа V34V рассматривать в качестве критерия высокого риска возобновления стенокардии в течение четырёх лет после эндоваскулярной реваскуляризации; расчёт вероятности возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации проводить с помощью математической нейросетевой модели, основанной на анализе показателей теста генерации тромбина, выполненного в бедной тромбоцитами плазме до вмешательства;

доказана перспективность использования комплексной оценки системы гемостаза, содержащей интегральные показатели и позволяющей судить о наличии неизвестных ранее связей и прогностических закономерностей возобновления клинических проявлений ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, расширяющие представления о роли системы гемостаза и антитромботических препаратов, влияющих на состояние данной системы, в развитии рецидивов ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации, а также подтверждающие высокую чувствительность и специфичность использованных для оценки состояния гемостаза методик;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы комплексной оценки состояния гемостаза для контроля действия антиагрегантных препаратов и прогнозирования с помощью нейросетевой математической модели возобновления клинических проявлений ишемической

болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации;

изложены доказательства возможности использования параметров тромбиногенеза для оценки состояния системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, контроля антиагрегантной терапии и использования математической нейросетевой модели для прогнозирования рецидивов заболевания после вмешательства;

раскрыто влияние антиагрегантных препаратов на интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца; изменение активности системы протеина С через сутки, 6 и 12 месяцев после реваскуляризации; наличие ассоциативной связи между носительством полиморфного маркера гена фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (FXIII) – генотипа V34V и высоким риском возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации у больных с ишемической болезнью сердца;

изучена вариабельность показателей тромбограмм, полученных с помощью теста генерации тромбина, и обоснован выбор наиболее информативных из них для расчёта с помощью нейросетевой математической модели коэффициента вероятности возобновления стенокардии после реваскуляризации; характер ассоциативных связей генетических факторов системы гемостаза и фолатного обмена (полиморфных маркеров генов *FGB*, *F2*, *F5*, *F13A1*, *SERPINE1*, *ITGB3*, *MTHFR*) с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации;

проведено усовершенствование комплексной оценки системы гемостаза с помощью теста генерации тромбина у больных ишемической болезнью сердца, а также прогноза возобновления заболевания после реваскуляризации с помощью математической нейросетевой модели, что обеспечило получение новых результатов по теме диссертации.

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

разработаны и внедрены комплексные подходы к интегральной оценке изменений в системе гемостаза, в том числе под воздействием антиагрегантных препаратов, позволяющие прогнозировать с помощью нейросетевой математической модели возобновление заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации;

определены возможности использования параметров тромбиногенеза для характеристики состояния гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и оценки действия антиагрегантных препаратов; значения индивидуального коэффициента вероятности возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации; повышение риска возобновления заболевания после вмешательства у носителей V34V генотипа фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (FXIII);

создана нейросетевая математическая модель, позволяющая на основе анализа показателей теста генерации тромбина, оцененного до эндоваскулярного вмешательства, выявлять пациентов высокого риска рецидивов заболевания в течение первого года после реваскуляризации; определён генетических фактор высокого риска возобновления стенокардии после вмешательства – генотип V34V фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (FXIII);

представлены методические рекомендации по контролю действия антиагрегантных препаратов с помощью теста генерации тромбина, детальной оценке состояния системы гемостаза у больных до эндоваскулярного вмешательства и в отдалённые сроки после него с учётом критических сроков снижения активности естественных антикоагулянтов, а также новых факторов риска, включая генетические.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

лабораторные данные получены на сертифицированном оборудовании с использованием стандартных калибровочных методик, показана воспроизводимость результатов исследования в различных модификациях теста

генерации тромбина; результаты получены на достаточном для решения поставленных задач объёме фактического материала (объём выборки составил 317 обследованных);

теория построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными клиническими и экспериментальными данными по теме диссертации;

идея исследования базируется на обобщении передового опыта прогнозирования развития осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации, приводящих к возобновлению ишемической болезни сердца после вмешательства, основанного на изучении роли в этих процессах изменений в системе гемостаза, в том числе и генетически обусловленных;

использованы методы, допускающие сравнение авторских данных и данных, полученных ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике;

установлено наличие принципиально новых результатов по сравнению с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, как в отечественных, так и в зарубежных;

использованы современные методики получения и инновационные методы обработки информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования: анализе актуальности темы; разработке рабочих гипотез и дизайна исследования; формулировки цели и задач, поставленных перед ним; обработке и интерпретации экспериментальных данных; анализе лабораторных и клинических данных, полученных в ходе госпитализации и проспективного наблюдения за больными; апробации полученных данных – подготовке к публикации и представлению на международных и отечественных конференциях результатов исследования; получении свидетельства о госрегистрации продуктов интеллектуальной собственности (патента на изобретение и регистрации базы тематических больных).

На заседании 21.10.2019 года диссертационный совет Д208.054.04 принял решение присудить Березовской Г.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.01.05 — кардиология, 5 докторов наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за – 24, против - 2, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



Шляхто Е.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.054.04
доктор медицинских наук,
профессор

Недошивин А.О.

21.10.2019 г.