

З А С Е Д А Н И Е
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.063.01
30.03. 2016 года, протокол № 2

Повестка дня:

Защита диссертации

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

КЛИВЕР Елены Николаевны

на тему: «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда»,
научные специальности: 14.01.05 - Кардиология; 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:

доктор мед. наук, профессор ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович

Официальные оппоненты:

член-корреспондент Российской академии наук, доктор мед. наук, профессор

ПОПОВ Сергей Валентинович;

доктор мед. наук, профессор

РАГИНО Юлия Игоревна

доктор мед. наук

БОНДАРЬ Владимир Юрьевич

Ведущая организация:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), г. Кемерово

Диссертация принята к защите 23.12.2015 г, протокол № 19.

Дата размещения автореферата и объявления о защите диссертации в сети Интернет:
24.12.2015 г.

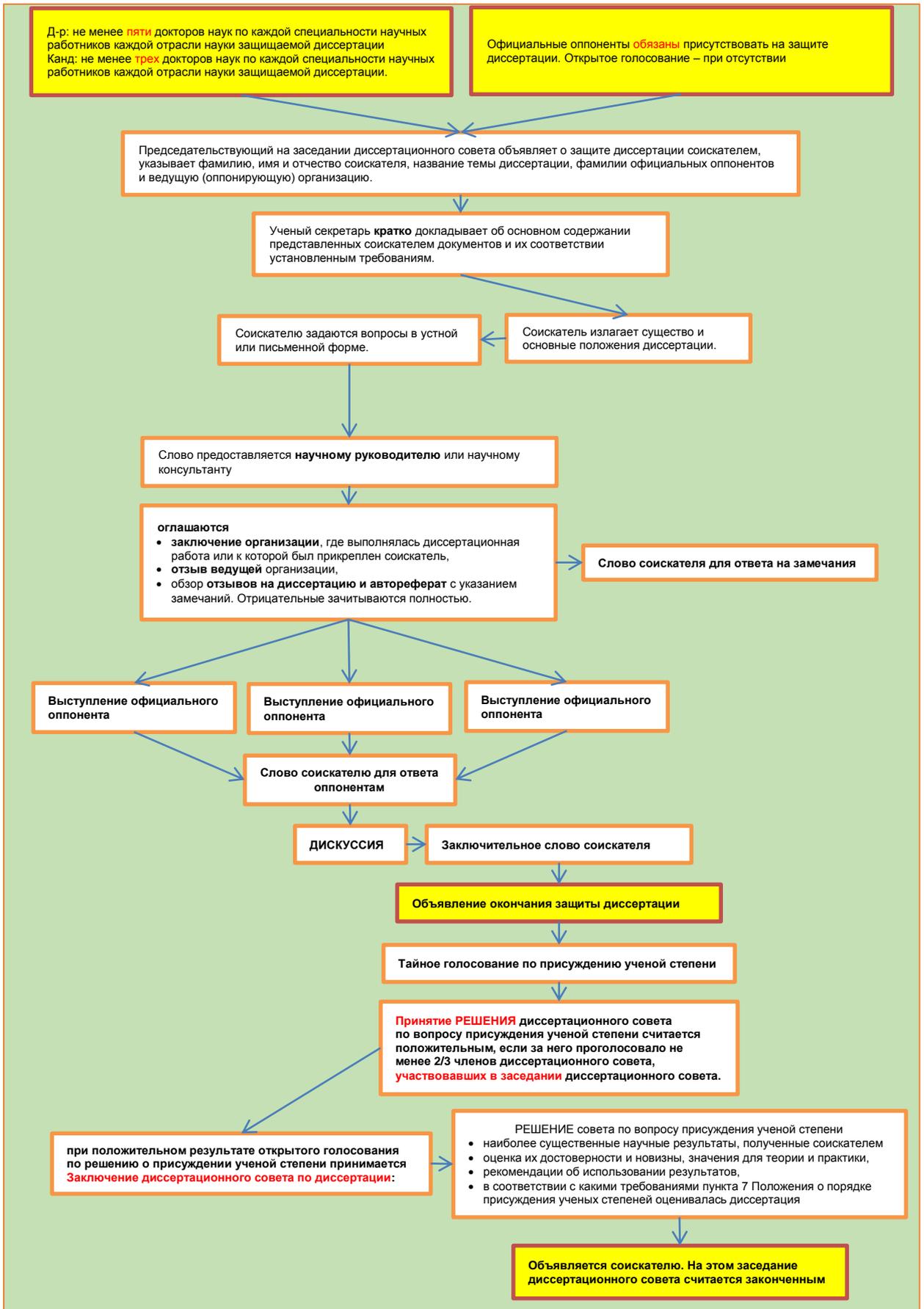


Рис. 1. Структура заседания диссертационного совета при защите диссертации

З А С Е Д А Н И Е
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.063.01
 30.03. 2016 года, протокол № 2

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – доктор мед. наук, профессор **КАРАСЬКОВ Александр Михайлович**
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ – доктор мед. наук, профессор **Ленько Е.В.**

На заседании диссертационного совета Д 208.063.01 присутствовали члены совета:

| | | |
|------------------|-----------------------|----------|
| Караськов А.М. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.20 |
| Ломиворотов В.В. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.20 |
| Ленько Е.В. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.26 |
| Воевода М.И. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.05 |
| Горбатов Ю.Н. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.26 |
| Иванов С.Н. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.05 |
| Кайдорин А.Г. | д-р мед. наук, | 14.01.26 |
| Карпенко А.А. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.26 |
| Ломиворотов В.Н. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.20 |
| Мироненко С.П. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.05 |
| Нарцисова Г.П. | д-р мед. наук, | 14.01.05 |
| Непомнящих В.А. | д-р мед. наук, | 14.01.20 |
| Постнов В.Г. | д-р мед. наук, | 14.01.20 |
| Стародубцев В.Б. | д-р мед. наук, | 14.01.26 |
| Туров А.Н. | д-р мед. наук, | 14.01.05 |
| Хапаев С.А. | д-р мед. наук, | 14.01.26 |
| Чернявский А.М. | д-р мед. наук, проф., | 14.01.26 |
| Широкова Н.В. | д-р мед. наук, | 14.01.05 |

– всего членов совета: 18, в том числе:

7 докторов наук по специальности 14.01.26; 6 докторов наук по специальности 14.01.05.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Уважаемые коллеги! Прошу членов совета расписаться в явочном листе (члены совета расписываются в явочном листе, подсчитывается кворум). Для правомочности заседания нашего диссертационного совета кворум должен быть не менее 15,33. Из 23 членов Совета на заседании присутствуют 18 человек, в том числе 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 6 докторов наук по специальности 14.01.05. Кворум присутствует, наше заседание правомочно принимать решения по повестке дня.

Соискатель присутствует, официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации и все присутствуют. Начинаем работу Совета.

(Приглашение диссертанта занять место за трибуной, а всех участников - места в демонстрационном зале, напоминая, что во время заседания диссовета могут по требованию объявляться технические перерывы).

На повестке дня защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук КЛИВЕР Елены Николаевны на тему «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда». Научная специальность - 14.01.05 Кардиология; 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия.

Работа выполнена в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный руководитель: доктор мед. наук, профессор ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович.

Официальные оппоненты: член-корреспондент Российской академии наук, доктор мед. наук; профессор Попов Сергей Валентинович; доктор мед. наук, профессор Рагино Юлия Игоревна.

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), г. Кемерово.

Слово для краткого сообщения об основном содержании представленных соискателем документов и их соответствии установленным требованиям предоставляется ученому секретарю.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ -

Документы Кливер Елены Николаевны поступили в Совет 18.11.2015 года. Кливер Елена Николаевна, 1971 года рождения, гражданка России, кандидат медицинских наук, диплом КТ № 104331 от 2003 года. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клиническая оценка структурно-функциональных изменений правого желудочка у кардиохирургических больных с осложненными формами ишемической болезни сердца», защитила в 2003 году, в диссертационном совете, созданном при Новосибирском НИИ патологии кровообращения МЗ РФ. Диссертант с 2014 года по настоящее время работает научным сотрудником в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Диссертация подготовлена в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Во исполнение пп.2, 10, 11 приказа Минобрнауки РФ от 16 апреля 2014 г. N 326 «Порядок размещения в информационно-телекоммуникационной сети... "интернет" информации, необходимой для обеспечения порядка присуждения ученых степеней, на сайте ННИИПК размещены: полный текст диссертации (14.11.2015); скриншот объявления ВАК о защите и размещении автореферата (24.12.2015); за 10 дней до дня защиты размещены все поступившие отзывы, включая сведения об оппонентах и ведущей организации. Все документы, представленные соискателем и поступившие в ходе подготовки к защите тщательно проверены и полностью соответствуют установленным требованиям процедуры. Комиссия диссертационного совета в составе: д-р мед. наук, профессор Иванов С.Н. (председатель комиссии); д-р мед. наук Нарциссова Г.П., д-р мед. наук Туров А.Н., д-р мед. наук, профессор Железнев С.И., д-р мед. наук, профессор

Горбатов Ю.Н., д-р мед.наук Хапаев С.А.,- провела регламентированные экспертизы, представила в Совет свое мотивированное заключение и проект заключения Совета по рассматриваемой диссертации. Таким образом, требования процедуры предварительного рассмотрения и принятия к защиты полностью соблюдены. Препятствий для проведения публичной защиты нет.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Есть ли вопросы к ученому секретарю? Нет.

Слово для изложения основных положений диссертационной работы предоставляется Кливер Елене Николаевне. Пожалуйста.

Кливер Е.Н. -

Уважаемые председатель и члены диссертационного совета, уважаемые оппоненты и присутствующие! Разрешите представить вашему вниманию работу «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда» (Зачитывает доклад).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

У кого возникли ВОПРОСЫ по ДОСТОВЕРНОСТИ результатов и ОБОСНОВАННОСТИ выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации? Прошу задавать в устной или письменной форме.

Вопросы д-ра мед. наук, проф. Иванова С.И.:

1) В первом исследовании у вас пациенты с ФВ ЛЖ более 36%, а во втором с ФВ ЛЖ менее 36% , почему вы сделали такой выбор?

Ответ: Для проведения первого исследования по оценке безопасности МФККМ мы объединили имеющиеся у нас исходно группы с ФВ ЛЖ 36% - 49% и 50-70%, тем самым увеличив общее количество больных до 48 человек (средняя ФВ ЛЖ получилась чуть более 50%), что явилось оптимальным результатом для проведения такого рода исследования. Эффективность лечения МФККМ, которая была изучена во втором же исследовании, было бы логично изучать у больных с низкой ФВ ЛЖ (менее 36%), что нами и было выполнено, согласно дизайну исследования.

2) В первом исследовании, у пациентов после имплантации МФККМ не происходит повышение ФВ ЛЖ, а во втором она повышается. Чем вы это объясняете?

Ответ: Конечно, мы это связываем с исходной ФВ ЛЖ. В первом исследовании она была в границах нормальных показателей, поэтому ее повышение после введения МФККМ было незначительным, но улучшались клинические параметры (тест 6-ти минутной ходьбы, качество жизни, ФК СН, ФК ХСН). Во втором же исследовании, у тяжелых больных после имплантации МФККМ отмечается рост данного показателя, имеющий статистическую достоверность.

Вопросы д-ра мед. наук, проф. Ломиворотова В.В.:

1) Были ли во втором исследовании, где выполнялась рандомизация, пациенты которым выполнялось АКШ до имплантации МФККМ или после нее?

Ответ: В исследование были включены пациенты, которым на сегодняшний день уже не было возможности выполнить какой-либо вид хирургического вмешательства, так как они были использованы ранее (АКШ, стентирование). После введения МФККМ хирургическое лечение пациентам не выполнялось.

2) Вы рекомендуете имплантацию МФККМ всем пациентам ИБС независимо от исходной ФВ ЛЖ?

Ответ: Да, для пациентов у которых уже нет возможности применения различных кардиохирургических вмешательств, имеющих в арсенале врача и существуют определенные противопоказания к их реализации.

Вопрос д-ра мед наук, проф. Мироненко С.П.

1) В практических рекомендациях вы отмечаете возможность повторного применения МФККМ у больных с ФВ ЛЖ менее 36%, а вообще как часто можно прибегать к этой процедуре и меняется ли технология ее использования?

Ответ: Эта рекомендация является логичным итогом тех результатов исследования, которые мы получили, так как к концу второго года наблюдения мы наблюдали некоторое снижение клинико-функциональных показателей у ряда пациентов. Нами повторная имплантация МФККМ не осуществлялась, как и зарубежными коллегами. Технология введения клеток не меняется.

Вопрос д-ра мед. наук Широковой Н.В.

1) Оценивались ли желудочковые нарушения ритма у пациентов после введения МФККМ и в каком проценте случаев были имплантированы кардиовертеры- дефибрилляторы у пациентов обеих групп во втором исследовании?

Ответ: После введения МФККМ желудочковых нарушений ритма зарегистрировано не было ни у одного пациента. Кардиовертеры- дефибрилляторы были имплантированы 2% пациентов первой группы второго исследования, в медикаментозной группе эта процедура не выполнялась.

Вопрос д-ра мед. наук Хапаева С.А.

1) Какое было соотношение, между пациентами которым была выполнена первичная имплантации МФККМ и пациентами после операции АКШ?

Ответ: В первой группе около 45% пациентов была ранее выполнена операция АКШ, во второй группе этих пациентов было около 40%.

2) Во втором исследовании в первой группе функциональные показатели к 36 месячному контролю улучшались, а летальность была высокая. С чем вы это связываете?

Ответ: Это связано с исходной тяжестью пациентов.

Вопрос д-ра мед. наук, проф Нарциссовой Г.П.

Какие известные кагортные исследования вы знаете по этой тематике? Какие в них результаты и соответствуют ли они полученным вами данным?

Ответ: Данные исследования, а нашей стране проводились в Томске, Москве, а также зарубежными коллегами. Но стоит отметить, что они имели как небольшое количество наблюдений, так их сроки. Кроме этого часть исследований было посвящено дилатационной кардиомиопатии. Их результаты частично коррелируют с нашими наблюдениями.

Вопрос д-ра мед. наук Кайдорина А.Г.

1) Были ли у вас какие-нибудь гистологические исследования в отдаленном периоде наблюдения?

Ответ: Да у нас был один пациент, которому была выполнена ОТС после 2 лет имплантации МФККМ. По данным гистологического и ИГХ исследования отмечается образование на фоне участков кардиосклероза в миокарде левого желудочка очагов скопления кровеносных сосудов малого диаметра (неоангиогенез). Каких -либо других патологических явлений или чужеродной ткани выявлено не было.

Вопрос д-ра мед. наук, проф. Карпенко А.Н.

1) Доля CD34+/CD45+ клеток составила 52%. Предполагалось ли какое-нибудь дополнительное обогащение этой фракции клеток?

Ответ: Да, в конце исследования вставал такой вопрос. И этой проблемой уже занимаются в нашем Центре.

2) Какие все - таки морфологические процессы были отмечены в единственном морфологическом наблюдении?

Ответ: Это процесс неоангиогенеза. Аналогичные данные были показаны в ранее выполненной экспериментально-клинической работе в стенах НИИПК Фомичевым А.В.

Вопрос д-ра мед. наук, проф., академика РАН Караськова А.М.

1) Диссертационное исследование было начато в 2007 года. Вы имеете информацию о выживших пациентах в первом и втором исследовании на сегодняшний день?

Ответ: При последних контрольных опросах пациентов к 2015 году, участвующих в 1-ом исследовании выжившие составили около 80%. Во втором исследовании в первой группе осталось около 45% больных, а во второй группе на сегодняшний день у меня пока нет актуальных данных.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово о диссертации и диссертанте предоставляется научному консультанту.

– доктор мед. наук, профессор ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович оглашает отзыв, прилагаемый к стенографическому отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Ученому секретарю предоставляется слово для зачитания заключения организации, где была выполнена работа.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ -

В аттестационном деле имеется Заключение, составленное в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, где была выполнена работа, утвержденное руководителем организации. В указанном Заключении отражены: личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, степень достоверности результатов проведенных исследований, их новизна и практическая значимость, ценность научных работ соискателя, специальность, которой соответствует диссертация, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем (зачитывается заключение). Организация, где была выполнена работа, проведя предварительную экспертизу диссертации, свидетельствует, что диссертационная работа соответствует установленным требованиям.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Ведущая организация - ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), г. Кемерово, - прислала положительный отзыв (зачитывается отзыв ведущей организации).

Слово для ответа предоставляется Кливер Елене Николаевне.

Кливер Е.Н. -

Я согласна с замечаниями по тексту диссертации, указанными в отзыве ведущей организации.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

На диссертацию и автореферат поступили отзывы. Для зачитания отзывов слово предоставляется ученому секретарю.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ -

Из ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (630117 г. Новосибирск ул. Тимакова, 2 Телефон: +7 (383) 334-80-03). Отзыв подписал главный научный сотрудник лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний, доктор медицинских наук, профессор М.А.Бакарев.

Из ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» ФАНО России (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел./факс: (383) 333-64-56). Отзыв подписал директор института, зав. отделом общей патологии, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО МЗ РФ Новосибирский государственный медицинский университет В.А. Шкурупий.

Отзывы положительные, критических замечаний нет. (Отзывы прилагаются к стенографическому отчету).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово имеет первый официальный оппонент - член-корреспондент Российской академии наук, доктор мед. наук, профессор Попов Сергей Валентинович.

член-корреспондент Российской академии наук, доктор мед. наук, профессор Попов Сергей Валентинович оглашает отзыв, прилагаемый к отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово для ответа предоставляется Кливер Елене Николаевне.

Кливер Е.Н. -

Я хотела бы выразить благодарность за внимание уважаемого официального оппонента к моей работе, указанные погрешности, имеющиеся в тексте диссертации, постараюсь учесть в дальнейшей работе.

Вопрос чл.-корр., РАН, д-ра мед. наук, проф. Попова С.В.

Имел ли место клинический эффект эндомиокардиальной имплантации МФКМ у пациентов с ФВ ЛЖ более 36% в первом исследовании, где вы оценивали безопасность данной процедуры?

Ответ: Да, конечно клинический эффект имел место, он выразался в улучшении переносимости физической нагрузки, улучшения качества жизни.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово имеет второй официальный оппонент доктор мед. наук, профессор Рагино Юлия Игоревна

– доктор мед. наук, профессор Рагино Юлия Игоревна оглашает отзыв, прилагаемый к отчету.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Слово для ответа предоставляется Кливер Елене Николаевне.

Кливер Е.Н. -

Прежде всего, позвольте выразить благодарность уважаемому официальному оппоненту за внимание к моей работе и доброжелательное отношение к ней.

Вопросы д-ра мед. наук, проф. Рагино Ю.И.

1) Во втором исследовании при сравнении показателей общей характеристики групп – в подгруппе лиц с вмешательством в сравнении с группой лиц только с медикаментозной терапией были ли статистически значимые различия по сопутствующей патологии-

гипертоническая болезнь и ожирение (77,1% и 63,6% соответственно, в основной группе; 48,5% и 45,7%, соответственно, во второй группе). Была ли проведенная рандомизация - случайной?

Ответ: Да, конечно проведенная рандомизация была случайной.

2) Все ли пациенты получали статины? В одинаковой дозе? Если не все, то была ли проведена стандартизация по приему статинов, особенно при оценке отдаленных результатов исследования?

Ответ: Одним из условий включения в исследование было обязательное выполнение рекомендаций по медикаментозной терапии направленное на уменьшение явлений ХСН и стенокардии. При контрольном исследовании проводилась коррекция дозы препаратов, включая статины.

3) Как вы объясняете при оценке мгновенного риска резкие разнонаправленные колебания у пациентов первой группы во втором исследовании? Почему у пациентов второй группы риск очень резко повышается к 1107 дню?

Ответ: Функция мгновенного риска является важным моментом прогностическим показателем, из которого видно, что у больных второй группы на 1107 день в два раза повышается данный риск по сравнению с первой группой. Разнонаправленные графические колебания у пациентов с низкой ФВ ЛЖ связаны с тяжестью состояния этих больных.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Переходим к научной дискуссии О СПОРНЫХ ВЫВОДАХ И РЕКОМЕНДАЦИЯХ, которая, согласно требованиям должна быть посвящена «анализу их достоверности и обоснованности». Проведем дискуссию в обстановке требовательности и принципиальности, но соблюдения научной этики. Кто из членов совета или из присутствующих в зале хотел бы выразить свое мнение по поводу ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБОСНОВАННОСТИ ВЫВОДОВ / РЕКОМЕНДАЦИЙ, содержащихся в диссертации?

Хапаев С.А., д-р мед. наук: Эта работа уже не первая по клеточным технологиям. Предыдущие работы были направлены на доказательство присутствия неоангиогенеза. Данная работа является больше клиническим исследованием. Применение МФКМ показало хороший клинический эффект. Я этой работы косвенно касался, выполняя ранее этим пациентам операцию аневризмэктомии. В данной группе пациентов после имплантации МФКМ наступает стабилизация состояния с дальнейшим улучшением клиники заболевания. Этот факт может служить посылом для того, чтобы этой группе пациентов превентивно выполнять имплантацию МФКМ. По сути работы: она выполнена на большом клиническом материале (155 больных), задачи раскрыты, цель достигнута, нет противоречий между полученными данными, выводами и практическими рекомендациями. Поэтому данную работу я поддерживаю.

Мироненко С.П., д-р. мед. наук: Мне хочется поддержать эту работу, она посвящена важной проблеме кардиологии – ИБС, причем одной из самых тяжелых ее форм, при которой, в силу имеющейся анатомии коронарного русла, применить стандартные хирургические методики не всегда удается. Больные имеют ОИМ в анамнезе, это тяжелые пациенты. Надо сказать, что рубцовая зона, это гетерогенная зона и содержит элементы сохранившихся кардиомиоцитов, а парарубцовая зона это гибернирующий миокард и возможности при проведении картирования системой NOGA с помощью точечного

целевого воздействия на нее МФККМ. Это обнадеживает с точки зрения оказания медицинской помощи данной, несомненно тяжелой категории пациентов. Работа титаническая, мощная. Я знакома с ней, была рецензентом этой работы на этапе ее апробации. Меня удовлетворило, что автором были приняты некоторые мои замечания к сведению и отражены в диссертации. И сегодня работа замечательно представлена в докладе. Она соответствует всем требованиям ВАК, а ее автор на мой взгляд заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук.

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН: Я с большим вниманием ознакомился с этой работой. Она подводит итог целому циклу исследований, которые были выполнены ранее в стенах ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. Я думаю, что вся кардиологическая общественность страны и мира в целом наблюдает за результатами этих исследований и считаю, что этой работой сделан важный вклад в изучаемую проблему и безоговорочно поддерживаю её. Однако мне хотелось бы высказать несколько соображений по этой проблеме в целом. Мне кажется на данном этапе рано говорить о клиническом внедрении этой технологии. Мы получили факт, но еще предстоит большая работа, по оценке клинических перспектив. В свете последних публикаций зарубежных коллег, оценивающих эффект плацебо, нам также нужно уделить внимание его всестороннему изучению. Насколько я знаю в вашем Институте, планируется проведение трайла по данной проблеме. В целом эта диссертация важная веха на этом пути.

Караськов А.М., д-р мед наук, проф. академик РАН: В заключении обсуждения мне хотелось бы сказать несколько слов. Я хотел бы поблагодарить Институты Лимфологии, Цитологии и генетики, Молекулярной биологии, Терапии, которые участвовали в выделении этих клеток и во многом содействовали выходу этой работы. Система NOGA позволяет найти зону гибернации и ввести МФККМ непосредственно в зону поражения, что в разы повышает эффективность неоангиогенеза. Мы прекрасно понимаем, что в человеческом организме протекают многочисленные биохимические реакции. Основой, знаковой является восстановление доступа кислорода к поврежденным тканям. Если это удастся сделать, то можно ожидать положительный эффект. Что касается изучения на данный день плюрипотентных клеток, то это дальнейшие исследования, которые повлияют на создание органов в целом. Но без этого пути, который мы сейчас проходим это невозможно. Эта работа имеет клинический эффект и как любая фундаментальная работа, становясь прикладной, приносит еще большее в клинику. Поэтому, вне всяких сомнений я хочу поддержать эту работу и тех людей которые будут заниматься биотехнологиями и стволовыми клетками. Еще раз поддерживаю эту работу.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ –

Если больше нет желающих выразить свое мнение по существу дискуссии, диссертанту предоставляю заключительное слово.

Кливер Е.Н.

Разрешите выразить слова искренней признательности членам диссертационного совета, председателю совета за проводимую государственную аттестацию моей диссертации, за доброжелательное отношение и создание всех условий. Я также хотела бы поблагодарить моих уважаемых официальных оппонентов и ведущую организацию за внимание к моей работе и высказанные замечания и выразить глубокую благодарность моим научным консультантам за помощь и поддержку в работе, а также моему коллективу, в котором диссертация была подготовлена, и всем присутствующим в этом зале. Спасибо.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ -

Объявляю окончание защиты диссертации. Переходим к процедуре выработки РЕШЕНИЯ диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени путем тайного голосования, для проведения которого предлагается счетная комиссия в следующем составе:

д-р наук Широкова Н.В., д-р наук Хапаев С.А., д-р наук Непомнящих В.А.

Кто за то, чтобы избрать счетную комиссию в названном составе? (Голосование). Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Счетная комиссия избрана единогласно. Счетной комиссии приступить к работе. Обсудим проект ЗАКЛЮЧЕНИЯ по диссертации, которое, в случае положительного РЕШЕНИЯ примем открытым голосованием простым большинством голосов членов диссовета.

Напоминаю комиссии, что кворум - не менее 15,33 и что члены совета, опоздавшие к началу защиты диссертации, ушедшие до ее окончания или временно отсутствовавшие на заседании диссертационного совета, кроме времени объявленного перерыва, в определении кворума не учитываются и в тайном голосовании не участвуют!

(Ученый секретарь диссертационного совета готовит бланки бюллетеня. Счетная комиссия осматривает и печатывает урну для тайного голосования. Получение бюллетеней экспертами совета под роспись, проведение тайного голосования. Члены счетной комиссии в присутствии членов диссертационного совета вскрывают урну для тайного голосования, подсчитывают бюллетени и составляют по итогам голосования протокол счетной комиссии. Не розданные бюллетени остаются у счетной комиссии с соответствующей пометкой, сделанной ими ДО НАЧАЛА ПОДСЧЕТА ГОЛОСОВ. Опечатывание бюллетеней в конверт и передача ученому секретарю).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ (председателю счетной комиссии): Во время оглашения результатов тайного голосования прошу Вас проинформировать совет о присутствии кворума на этапе тайного голосования - по числу розданных бюллетеней.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ - Слово для оглашения результатов тайного голосования имеет председатель счетной комиссии д-р наук Хапаев С.А.

Председатель счетной комиссии д-р наук Хапаев С.А. - (Оглашает протокол заседания счетной комиссии): Состав диссертационного совета Д 208.063.01 на данное заседание утвержден в количестве 23 экспертов. Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе 7 докторов наук по специальности 14.01.26; 6 докторов наук по специальности 14.01.05.

Количество подготовленных к защите бюллетеней 23. Роздано бюллетеней 18. Количество нерозданных бюллетеней 5. Все присутствовавшие члены совета приняли участие в тайном голосовании. В урне оказалось бюллетеней 18.

Результаты тайного голосования: за присуждение Кливер Елене Николаевне ученой степени доктора медицинских наук подано голосов: ЗА – 18, ПРОТИВ – 0, НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ бюллетеней – 0. Прошу утвердить протокол.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ – Есть ли вопросы к председателю счетной комиссии? – Нет. Выявлены ли какие либо нарушения процедуры защиты диссертации, в тайном голосовании или в работе счетной комиссии? – Нет. Есть предложение. Кто за то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии, прошу проголосовать. (Голосование: открытым голосованием) Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Протокол счетной комиссии утверждается единогласно. Кворум для правомочности вынесения Решения на нашем заседании - 15,33. Итак, на основании результатов тайного голосования членов

диссертационного совета (за – 18; против – 0; недействительных бюллетеней – 0) и на основании открытого голосования по вопросу утверждению протокола счетной комиссии (за – 18; против – нет; воздержавшихся – нет) считать, что диссертационная работа Кливер Елены Николаевны «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда» соответствует нормативным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора мед. наук, и присудить Кливер Елене Николаевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 Кардиология; 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия.

Принято положительное Решение о присуждение ученой степени. Какие будут замечания, дополнения по проекту Заключения диссертационного совета по диссертации? Нет замечаний.

Кто за то, чтобы принять Заключение? (Голосование). Кто против? – Нет. Кто воздержался? - Нет. Принимается единогласно.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! Диссертационный совет провел государственную экспертизу диссертационной работы и решил присудить Кливер Елене Николаевне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 Кардиология; 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия. Ученая степень доктора наук присуждается решением нашего Совета по результатам публичной защиты диссертации соискателем, имеющим ученую степень кандидата наук. Наше решение является основанием для выдачи диплома доктора наук Министерством образования и науки РФ при условии положительного заключения Комиссии (экспертного совета Комиссии) о соответствии представленной диссертации критериям установленным Положением о присуждении ученых степеней и вступает в силу со дня принятия Министерством образования и науки Российской Федерации решения о выдаче диплома. Поздравляю с успешной защитой!

Секретарю: в течение 10 дней со дня заседания диссовета, pdf-файл Заключения диссовета по диссертации разместить на сайте Института. Копию выдать Соискателю в течение 1 месяца со дня защиты. На этом заседание диссертационного совета объявляю закрытым.

Решение диссертационного совета от 30.03. 2016 № 1

О присуждении КЛИВЕР Елене Николаевне, гражданке России,
ученой степени доктора медицинских наук

Диссертация «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда» по специальностям 14.01.05 Кардиология; 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, принята к защите 23.12.2015 г, протокол № 19, диссертационным советом Д 208.063.01 на базе ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Совет Д 208.063.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по следующим специальностям научных работников: 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки); 14.01.20 - Анестезиология и реаниматология (медицинские науки); 14.01.05 - Кардиология (медицинские науки) создан приказом Минобрнауки России от 16 декабря 2013 г. № 974/нк. Количество членов Совета по приказу - 23.

Соискатель КЛИВЕР Елена Николаевна, 1971 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клиническая оценка структурно-

функциональных изменений правого желудочка у кардиохирургических больных с осложненными формами ишемической болезни сердца», защитила в 2003 году, в диссертационном совете, созданном при Новосибирском НИИ патологии кровообращения МЗ РФ. Работает в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, научным сотрудником. Диссертация выполнена в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный консультант - доктор мед. наук, профессор ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович, работает в Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, руководитель Центра.

Официальные оппоненты:

ПОПОВ Сергей Валентинович, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, гражданин России, основное место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», временно исполняющий обязанности директора, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

РАГИНО Юлия Игоревна, доктор мед. наук, профессор, гражданка России, основное место работы: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г.Новосибирск, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

БОНДАРЬ Владимир Юрьевич, доктор мед. наук, гражданин России, основное место работы: ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Хабаровск), главный врач, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), г.Кемерово, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, ИВАНОВЫМ Сергеем Васильевичем, ведущим научным сотрудником лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», - указала, что терапия стволовыми клетками (СК) в настоящее время считается одной из самых перспективных и динамичных областей научных исследований. Итоги исследований последнего десятилетия свидетельствуют о реальных возможностях создания и широкого использования безопасной технологии, основанной на методах регенеративной медицины - в первую очередь, на перспективе применения аутологичных СК. На основании проведенного научно-клинического исследования автором получены новые знания о клинической эффективности метода эндомиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с использованием современной навигационной системы NOGA при комплексном подходе к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда. Применение метода эндомиокардиальной доставки МФККМ способствует выживаемости пациентов этой тяжелой группы, снижению у них функционального класса

стенокардии и хронической сердечной недостаточности, улучшению качества жизни. Полученные результаты доказывают, что картирование с использованием системы NOGA позволяет оптимизировать применения клеточной терапии в лечении этой тяжелой кардиопатологии. В отличие от предыдущих работ, представленная диссертационная работа основана на результатах проспективного клинического исследования большого числа пациентов с фиксированной ишемической дисфункцией миокарда. Статистически достоверно установлено, что эндомиокардиальная имплантация МФККМ снижает летальность от сердечной недостаточности у пациентов ИБС с ФВ ЛЖ <35%. После её выполнения на протяжении двух лет достоверно улучшается прогноз продолжительности жизни с последующим снижением статистической значимости отличий. Данное обстоятельство заставляет рассматривать вопрос о выполнении повторного курса клеточной терапии. Замечаний нет. В целом, основные положения и результаты диссертационного исследования Е.Н. Кливер необходимо внедрить в работу профильных кардиохирургических учреждений. Теоретические положения диссертации следует включить в учебные программы для студентов медицинских и биологических вузов, а также преподавания курсантам специализированных факультетов усовершенствования врачей в раздел частных вопросов сердечно-сосудистой хирургии, а именно, в современные/перспективные виды лечения тяжелых форм ИБС.

Соискатель имеет 32 опубликованные работы, из них по теме диссертации опубликовано 32 научных работ общим объёмом 8 печатных листов, в том числе 15 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 3 работы в зарубежных научных изданиях. Соискателем опубликованы 12 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Краткая характеристика научных работ: научных статей в соавторстве –16. За рубежом издано 3 научные работы. Опубликованные работы в достаточной мере отражают основные научные результаты, полученные автором. Авторский вклад в работах, написанных в соавторстве, по отношению к объёму научного издания оценен "в равных долях", по числу соавторов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Кливер Е.Н. Клинический анализ отдаленных результатов трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с ишемической болезнью сердца /Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Романов А.Б., Субботин Д.В. // Вестник НГУ. Биология, клиническая медицина. Том 11. № 4. 2013. С. 91-97.

Кливер Е.Н. Клинико-морфологический анализ применения мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при эндомиокардиальной имплантации у больного с выраженной ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка/ Чернявский А.М., Кливер Е.Э. Покушалов Е.А., Волков А.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, Том 17. № 1. 2015 С. 126-132.

Чернявский А.М. Отдаленные результаты клеточной терапии ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью/ Чернявский А.М., Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Кливер Е.Н., Романов А.Б. // Сердце. Том 14. № 1. 2015. С. 19-24.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы. Из ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (630117 г. Новосибирск ул. Тимакова, 2). Отзыв подписал главный научный сотрудник лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний, доктор медицинских наук, профессор М.А.БАКАРЕВ.

Из ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» ФАНО России (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2). Отзыв подписал директор института, зав. отделом общей патологии, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО МЗ РФ Новосибирский государственный медицинский университет В.А. ШКУРУПИЙ. Отзывы положительные, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в рассматриваемых научных вопросах и подтверждается известным научным вкладом в сфере исследования:

Radiofrequency ablation as a possible method for preparing pathologically altered myocardium for intramyocardial cell transplantation.// Afanas'ev SA, Tsapko LP, Rogovskaya YV, Popov SV. Bull Exp Biol Med. 2012 Feb;152(4):513-5. English, Russian.

Age changes of antioxidant system and free-radical processes in rats at formation of postinfarction atherosclerosis// Rebrova T., Afanasiev S., Putrova O., Batalov R., Popov S. Advances in Aging Research, 2013, Vol.2, 51-56.

Рагино Ю.И., Тимошенко Н.А., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Связь компонентов метаболического синдрома с электрокардиографическими биомаркерами метаболической кардиомиопатии у мужчин с коронарным атеросклерозом. // Российский кардиологический журнал, 2015; № 4: 68-72.

Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Воевода М.И. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях. // Атеросклероз и дислипидемии, 2014; № 4 (17): 20-25.

Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек - патофизиологическая и гистологическая характеристика. // Российский кардиологический журнал, 2013, № 5 (103): 88-96.

Семченко А.Н., Бондарь В.Ю., Андреев Д.Б., Шандаков П.И., Сироцинская Е.А., Мусуриевская Т.В., Леонтьева Т.В., Вяткин В.А. Результаты прямой реваскуляризации миокарда с применением секвенциального коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. Т. 7. № 1. С. 21-28.

Семченко А.Н., Бондарь В.Ю., Андреев Д.Б., Шандаков П.И., Сироцинская Е.А. Аутовенозное секвенциальное шунтирование при прямой реваскуляризации миокарда: непосредственные результаты // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2013. Т. 28. № 3. С. 48-51.

Семченко А.Н., Бондарь В.Ю., Сироцинская Е.А., Вяткин В.А. Качество жизни после прямой реваскуляризации миокарда с применением метода секвенциального коронарного шунтирования // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 28-30.

Малоинвазивный гибридный подход к реваскуляризации миокарда/ В. А. Попов В. И. Ганюков Р. С. Тарасов К. А. Козырин Б. Л. Хаес Е. В. Григорьев Г. В. Моисеенков Л. С. Барбараш // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия,- 2013,- №6.- С. 4-8.

Коронарное шунтирование в различных возрастных группах: результаты годовичного наблюдения / Сумин А. И., Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Корок Е. В., Щеглова А. В., Моськин М. Г., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2014. - Т.7. - №6. - С.9-17.

Григорьев Е.В. Фармакологическая кардиопротекция при реперфузии изолированного сердца // Григорьев Е.В., Торопова Я.Г., Плотников Г.П., Крутицкий С.С.,

Шукевич Д.Л., Салмин В.В., Головкин А.С. // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - Т. 60. - № 2. - С. 12-16.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная концепция, доказана перспективность использования новых идей в науке, в практике. Отличительные особенности полученного соискателем нового научного результата (новых знаний), в сравнении с существующими подходами, заключаются в следующем: установлено положительное влияние моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) на течение ХСН у больных с ишемической дисфункцией миокарда. Установлено улучшение перфузии миокарда после имплантации МФККМ. Установлено улучшение качества жизни больных с ХСН после имплантации МФККМ. Научные результаты соискателя отличаются от результатов, опубликованных другими авторами. Предыдущие исследования клеточной терапии МФККМ не содержали единой структуры и носили противоречивый характер [Fisher S.A., 2014]. В отличие от [Lloyd-Jones D, et al., 2009] установлено, улучшение клинико-функционального статуса и качества жизни.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об изучаемом явлении, расширяющие границы применимости полученных результатов. Применительно к проблематике диссертации результативно (с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс существующих базовых методов исследования. Изложены положения, доказательства, факты, тенденции. Изучены генезис процесса, факторы, причинно-следственные связи.

Проведена модернизация существующих алгоритмов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Наиболее ценными признаны следующие выводы. Установлено достоверное улучшение функционального класса стенокардии после имплантации МФККМ у больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда: через 12 месяцев у 26 (50,9%) ($p=0,00003$), через 36 месяцев у 20 (46,5%) пациентов ($p=0,003$), а также повышение функционального класса ХСН (NYHA) через 12 месяцев у 23 (29,2%) ($p=0,001$) и через 36 месяцев у 27 (21,8%) пациентов ($p=0,005$).

Эндомиокардиальная имплантация МФККМ улучшает основные показатели качества жизни: физического функционирования (PF), интенсивности боли (BP), повседневной деятельности (RE) и социального функционирования (SF), вне зависимости от исходной степени выраженности ишемической дисфункции. Статистически значимая величина коэффициента конкордации свидетельствует о высокой степени согласованности изменений показателей качества жизни, измеренных в контрольные моменты времени (исходно, через 6 месяцев, через 12 и 36 месяцев).

Эндомиокардиальная имплантация МФККМ оказывает влияние на снижение летальности от сердечной недостаточности у пациентов ХИБС в группе с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. После её выполнения на протяжении двух лет значительно улучшается прогноз продолжительности жизни больных с последующим снижением статистической значимости отличий. В медикаментозной группе функция мгновенного риска резко повышается к 1107-му дню и превышает аналогичный показатель первой группы в 2 раза (0,0035 против 0,0018). *Наиболее ценными (полезными) практическими рекомендациями* из тех, что приводятся в диссертации, признаны следующие. Эндомиокардиальная имплантация моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга в лечении

пациентов с ишемической дисфункцией сердца может быть использована в качестве компонента комплексной терапии больных ИБС, независимо от исходной функции левого желудочка.

Показаниями к выполнению клеточной терапии являются: давность инфаркта миокарда более 12 месяцев; выраженные клинические симптомы сердечной недостаточности; резистентность к максимальной медикаментозной терапии и отсутствие выбора для стандартной реваскуляризации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях, а также эффективность внедрения авторских разработок в лечебную практику Центре хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Концепция и вытекающая из неё гипотеза исследования базируются на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными клиническими данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта. Используются современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных и клинических исследованиях, обработке и интерпретации полученных данных (обосновании выводов и основных положений), подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Председатель

Караськов Александр Михайлович

Ученый секретарь

Ленько Евгений Владимирович

30.03. 2016 г.

