

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.027.01(Д 208.063.01)
НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

решение диссертационного совета от 29.01. 2025 № 107
О присуждении Гражданкину Игорю Олеговичу, гражданину России, ученой
степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Клинические исходы пятилетнего постинфарктного периода у
пациентов с полиморфизмами гена СУР2С19» по специальности 3.1.20
кардиология принята к защите 20.11.2024 г, диссертационным советом 21.1.027.01
(Д 208.063.01) на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России,
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

Совет 21.1.027.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата
наук, на соискание ученой степени доктора наук по следующим специальностям
научных работников: 3.1.15 - Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки);
3.1.12 - Анестезиология и реаниматология (медицинские науки); 3.1.20 -
Кардиология (медицинские науки) создан приказом Минобрнауки России от 16
декабря 2013 г.

№ 974/нк. Количество членов Совета по приказу 654/нк от 17.06.2022- 21.
Соискатель Гражданкин Игорь Олегович 16.11.1981 года рождения. В 2004 году
окончил Новосибирскую государственную медицинскую академию, выдавшую
диплом о высшем образовании. В 2010 году окончил заочную аспирантуру при
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии
кровообращения им.акад.Е.Н.Мешалкина» Минздравсоцразвития России. С
01.05.2014 по 20.04.2022 работал научным сотрудником в научно-
исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии института патологии
кровообращения ФГБУ «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина» Минздрава России. В
настоящее время работает в государственном бюджетном учреждении
здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница»
заведующим кардиологическим отделением. Диссертация выполнена в научно-
исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии института патологии
кровообращения ФГБУ НМИЦ имени академика Мешалкина Е.Н. Минздрава
России.

Научный руководитель - д-р мед.наук, профессор, член-корр. РАН Чернявский
Александр Михайлович, работает в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России (г. Новосибирск), генеральный директор.

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор,
гражданин России, основное место работы: Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных

проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом клинической кардиологии;

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед.наук, гражданин России, основное место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории совершенствования оказания медицинской помощи больным с ИБС дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», город Томск, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Вышловым Евгением Викторовичем, ведущим научным сотрудником отделения неотложной кардиологии, - указала, что суть полученных новых знаний заключается в выявлении генетических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде острого инфаркта миокарда. Значимость для медицинской науки и практического здравоохранения несомненна: в работе показана распространенность полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм клопидогреля в отечественной популяции, в сибирском регионе. Это с одной стороны, движение в направлении создания «генетического паспорта» пациента, с другой — решение конкретной клинической задачи — персонификация антитромбоцитарной терапии. Широкое использование этой технологии в клинической практике будет способствовать повышению эффективности этой терапии и снижению частоты побочных эффектов. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации: результаты, полученные в диссертационном исследовании Гражданкина И.О., рекомендуется использовать в региональных сосудистых центрах при лечении больных с острым инфарктом миокарда, а также при проведении дальнейших научных исследований, посвященных антитромботической терапии в ранний и отсроченный период инфаркта миокарда. Основные положения диссертации можно рекомендовать к использованию в учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей-кардиологов и специалистов по рентгенэндоваскулярной хирургии.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликованы 3 научные работы общим объемом 2,8 печатных листов, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Соискателем опубликованы 2 работы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Краткая характеристика научных работ: научных статей в соавторстве – 3. Опубликованные работы в достаточной мере отражают основные научные результаты, полученные автором. Авторский вклад в работах, написанных в соавторстве, по отношению к объему научного издания оценен "в равных долях", по числу соавторов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на клинические исходы пациентов с инфарктом миокарда в течение 12-месячного периода наблюдения / И. О. Гражданкин, Байструков В.И., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Чернявский А.М. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 17-28.

Клопидогрель в клинической практике при реваскуляризации миокарда: от истоков к последним рекомендациям / И. О. Гражданкин, В. И. Байструков, Е. И. Кретов, А. М. Чернявский // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 32-43.

Связь полиморфизмов гена CYP2C19 и клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда в течение 60 месяцев наблюдения / И. О. Гражданкин, Прохорихин А.А., Байструков В.И., Кретов Е.И., Чернявский А.М., Лукинов В.Л. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т. 27, № 4. – С. 64-76.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». Отзыв подписала заместитель главного врача по медицинской части клиники кандидат медицинских наук Семенова Елена Игоревна. Отзыв положительный, замечаний нет.

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

Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума / И. А. Гончарова, Ю. А. Королева, А. А. Слепцов, В.В. Кашталап, В.П. Пузырев, М. С. Назаренко // Генетика. – 2022. – Т. 58, № 10. – С. 1197-1209.

Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования) / В. И. Кинаш, В. В. Кашталап, Д. А. Федоров А. С. Воробьев, И. А. Урванцева, Л. В. Коваленко // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 202-209.

Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию / А.М. Щинова, А. В. Потехина, Ю.А. Долгушева, Ю.Е. Ефремова, А.К. Осокина, А.Ю. Филатова, Е.В. Сорокин, И.И. Шестова, С.И. Проваторов // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 2. – С. 77-85.

Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата / А. А. Гарганеева, В. А. Александренко, Е. А. Кужелева, С. А. Афанасьев, Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, И. В. Максимов // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2. – №. 1. – С. 32-39.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию персонализации антитромбоцитарной терапии в ранний и отсроченный период инфаркта миокарда.

доказана перспективность использования новых идей в науке, в практике постинфарктного ведения пациентов с полиморфизмами гена CYP2C19.

Отличительные особенности полученного соискателем нового научного результата (новых знаний), в сравнении с существующими подходами, заключаются в следующем:

- впервые показано, что полиморфизм гена CYP2C 19 (аллели *2,*3) у пациентов, принимающих клопидогрель после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, не связаны с клиническими исходами заболевания в течение 60 месяца наблюдения;

- впервые показано, что гомозиготный вариант гена CYP2C19 (*2,*2) у пациентов, принимающих клопидогрель после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, ассоциирован с повышенным риском развития повторного инфаркта миокарда и комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть + повторный инфаркт миокарда + инсульт) в течение 12 месяцев наблюдения после заболевания, но при наблюдения до 60 месяцев эта ассоциация исчезает;

- впервые показано, что гомозиготный вариант гена CYP2C19 (*2,*2) у пациентов, принимающих клопидогрель после инфаркта миокарда с коронарной реваскуляризацией, ассоциирован с повышенным риском геморрагических осложнений в течение 12 месяцев наблюдения, но только в сочетании с другими факторами риска этого осложнения

Научные результаты соискателя отличаются от результатов, опубликованных другими авторами. За 5 летний период наблюдения не выявлена ассоциация между генетическими полиморфизмами гена CYP2C19 и ишемическими событиями. Данная связь сохраняется в первые 12 месяцев после инфаркта миокарда и успешной реваскуляризацией..

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об изучаемом явлении, расширяющие границы применимости полученных результатов.

Гомозиготный вариант CYP2C19 (*2/*2) носительства аллелей ассоциирован с повышенным риском ишемических осложнений.

Гомозиготный вариант CYP2C19 (*17/*17) носительства аллелей сопряжен с повышенным риском кровотечений в течение первого года в сочетании с факторами установленного риска (возраст, уровень креатинина, выбранный метод реваскуляризации- чрезкожная транслюминальная баллонная ангиопластика или аорто-коронарное шунтирование).

Наиболее ценными признаны следующие выводы.

Полиморфизмы гена CYP2C19 (2, 3 аллели) не связаны с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений- комбинированной точки (смерти от всех причин, повторного инфаркта миокарда, инсульта) у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда на протяжении 60 месяцев наблюдения.

Полиморфизмы гена CYP2C19 (2, 3 аллели) не связаны с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений- комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда, инсульта) у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 месяцев наблюдения. Гомозиготный вариант CYP2C19 (*2/*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий- комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда, инсульта) у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Гомозиготный вариант CYP2C19 (*2/*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, связан с повышенным риском повторного инфаркта миокарда у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда через 12 месяцев; в более длительном периоде наблюдения до 60 месяцев после исходного события не выявлено связи данного полиморфизма гена и повторного инфаркта миокарда.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что создана система практических рекомендаций.

Наиболее ценными (полезными) практическими рекомендациями из тех, что приводятся в диссертации, признаны следующие.

В ранний период инфаркта миокарда целесообразно проведение генетического тестирования (определение полиморфизмов гена CYP2C19) для выявления пациентов, которые потенциально могут иметь сниженный или повышенный метаболизм клопидогреля.

Пациентам с генотипом, предопределяющим сниженный метаболизм клопидогреля, должна быть назначена альтернативная терапия ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелор или прасугрель) на срок до 12 месяцев после инфаркта миокарда для профилактики повторного инфаркта миокарда

Пациентам с генотипом, предопределяющим нормальный метаболизм клопидогреля, должна быть назначена терапия клопидогрелем в предпочтении другим ингибиторам P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелор или прасугрель) на срок до 12 месяцев после инфаркта миокарда для профилактики геморрагических осложнений.

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 в научно-исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии института патологии кровообращения ФБГУ «НМИЦ им. ак. 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. Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов.

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

Соискатель Гражданкин ответил на вопросы и замечания, задаваемые ему в ходе заседания, и привел собственную аргументацию.

Вопрос оппонента Кашталапа В.В.: как Вы думаете, при инфаркте миокарда в сочетании с фибрилляцией предсердий у пациентов с наличием LOF-аллелей гена CYP2C19 какой антиагрегант (клопидогрель или тикагрелор) предпочесть в качестве тройной, двойной терапии в 1 год?

— Ответ соискателя: это сложный вопрос, рекомендации не дают ответа на него. Выскажу свое мнение: при выявлении гомозиготного варианта носительства (*2/*2) у данных пациентов клопидогрель не должен быть использован ни в тройной, ни в двойной терапии у пациентов после реваскуляризации и ИМ в сочетании с ФП, потому что риск тромботических событий высок, при этом понимая, что использование вместо клопидогреля тикагрелора может приводить к геморрагическим осложнениям; при нормальном или даже гетерозиготном варианте носительства LOF-аллелей CYP2C19 я бы предпочел придерживаться рекомендацией и использовал бы клопидогрель. Данные решения, особенно, в случаях выбора тикагрелора в сочетании с антикоагулянтом, должны быть проведены через врачебную комиссию.

Вопрос оппонента Проваторова С.И.- около 10% пациентов имели анамнез язвенной болезни (желудка и 12 перстной кишки), была ли выявлена ассоциация с кровотечениями?

— Ответ соискателя: нет, не выявлено, что для нас (исследователей) было несколько неожиданно. Мы предполагали избыточное количество кровотечений, особенно в группе GOF-аллелей CYP2C19. Именно у этой категории пациентов проводился более тщательный сбор данных в периоде наблюдения. Однако, корреляции язвенного анамнеза с кровотечениями не выявлено, кроме тех корреляций, представленных в диссертации.

На заседании 29.01.2025г. диссертационный совет за решение научной задачи, имеющей значение для медицинской науки и практического здравоохранения, принял решение присудить Гражданкину Игорю Олеговичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.20; участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение

учёной степени - 15, против присуждения учёной степени - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета

Чернявский Александр Михайлович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Афанасьев Александр Владимирович

31.01.2025 г.

