

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.05

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертационной работе Мархулия Дины «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 18 июня 2025г., № 5

О присуждении Мархулия Дине, гражданке Грузии ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему: «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) принята к защите 16 апреля 2025 г., протокол №5-Б, диссертационным советом 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1 Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о создании совета № 485/нк от 22 марта 2023 г.

Соискатель Мархулия Дина, 1993 года рождения, окончила Тбилисский государственный медицинский университет в 2017 году с присвоением квалификации по специальности врач - терапевт, в 2019 году – окончила клиническую ординатуру в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт

скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» по специальности кардиология. В 2021 году окончила клиническую ординатуру в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» по специальности анестезиология и реаниматология.

С 2020 по 2025 год прошла путь от врача-стажера до врача-анестезиолога-реаниматолога в отделении реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

В период выполнения диссертационного исследования с 2019 по 2025 гг. являлась младшим научным сотрудником в отделе реанимации для больных с сердечно-сосудистой патологией в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич - доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)), профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Попугаев Константин Александрович— доктор медицинских наук (3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)), член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по анестезиологии-

реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России;

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Рыбка Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с группой ранней реабилитации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном заведующим кафедрой клинической фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Ших Евгенией Валерьевной, профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, доктором медицинских наук, Овечкиным Алексеем Михайловичем, утвержденным проректором ФГАОУ ВО Первый

МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доктором фармацевтических наук Тарасовым Вадимом Владимировичем указала, что диссертация Мархулия Дины на тему: «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов» представляет собой завершённый научно-квалификационный труд, посвященный решению актуальной научной задачи - разработке и внедрению персонализированного подхода к антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Результаты исследования имеют существенное значение для здравоохранения, поскольку позволяют оптимизировать выбор антиагрегантных препаратов и улучшить исходы лечения пациентов с инфарктом миокарда.

По теме диссертации опубликовано 2 научные работы в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в т.ч. 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объёму проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), а ее автор Мархулия Дина заслуживает присуждения искомой степени.

Основные работы по теме диссертации, в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования, в т.ч. входящих в международные базы Scopus в области медицины.

1. **Мархулия, Д.** Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / **Д. Мархулия, К.А. Попугаев, Д.А. Сычев** [и др.] // Фарматека. – 2023. – № 9/10. – С. 84–94. – DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.84-94.
2. **Мархулия, Д.** Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме / И. М. Кузьмина, **Д. Мархулия, К.А. Попугаев, К.В. Киселев** // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 769–777. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777.

В опубликованных работах приводятся основные результаты научного исследования. Недостоверных сведений об опубликованных работах в диссертации не содержится.

На автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от д.м.н., доцента, заместителя главного врача по анестезиологии-реанимации, заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Клыпа Татьяны Валерьевны.

Отзыв положительный, замечаний не содержит;

2. Отзыв от д.м.н., профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженного врача России Воробьевой Надежды Александровны.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Согласно отзывам, диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к содержанию и оформлению автореферата,

отражающего результаты диссертационного исследования, нет. Критические замечания в отзывах также отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере клинической фармакологии, анестезиологии и реаниматологии, а ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны новые подходы** к персонализации терапии пациентов в критическом состоянии с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе фармакогенетического подхода к антиагрегантной терапии, позволившие улучшить результаты лечения;
- **предложен** алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, основанный на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследовании факторов генетической резистентности к антиагрегантам;
- **подтверждены** высокая генетическая предрасположенность к медленному метаболизму антиагрегантов, ненадежность стандартных анализов коагулограммы, агрегометрии и отдельных параметров ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ), высокая информативность параметра СТ-EXTEM в РОТЭМ.
- **доказано**, что показатель СТ-EXTEM в ротационной тромбоэластометрии является достоверным отражением состояния тромбоцитарного звена гемостаза, а также наличие корреляции между факторами, отвечающими за медленный метаболизм антиагрегантов, и снижением коронарного кровотока (до TIMI II).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** связь между генетической резистентностью и развитием аневризмы ЛЖ, что позволяет более точно оценивать прогноз заболевания и своевременно принимать меры по предотвращению неблагоприятных исходов. Использование СТ-EXTEM для мониторинга эффективности двойной антиагрегатной терапии позволяет индивидуализировать лечение, подбирая оптимальную комбинацию и дозу антиагрегантов для каждого пациента;
- **применительно к проблематике диссертации результативно** с получением обладающих новизной результатов **использованы** как традиционные базовые методы клинико-лабораторного обследования, так и современные методы фармакогенетического тестирования, в том числе гибридизационный анализ на биологических микрочипах, для определения полиморфных вариантов генов;
- **расширены** представления о персонализированном подходе к антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпST, учитывающие генетические факторы и индивидуальные особенности тромбоцитарного звена гемостаза;
- **изложены** результаты исследования, направленного на улучшение антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпST с учетом генетических факторов и индивидуальной функции тромбоцитов;
- **доказана** информативность СТ-EXTEM и корреляция между наличием факторов, отвечающих за медленный метаболизм антиагрегантов, и снижением коронарного кровотока (до TIMI II), а также неполным восстановлением перфузии.

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

- **разработаны** новые подходы к ведению пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и внедрены **в практику медицинских организаций на региональном уровне**, что способствовало проведению более эффективной и индивидуализированной терапии, направленной на

снижение риска развития серьезных осложнений, таких как аневризма левого желудочка;

– **определена** целесообразность использования показателя СТ-EXTEM, измеряемого методом ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ), для контроля антиагрегантной терапии, что позволило персонализировать лечение, обеспечивая адекватное подавление агрегации тромбоцитов и снижая риск тромботических осложнений;

– **представлены предложения** для врачей клинических фармакологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов по выявлению генетической резистентности путем проведения исследования РОТЭМ с обязательной оценкой показателя СТ-EXTEM на вторые сутки применения антиагрегантной терапии;

– **предложено** персонализировать антиагрегантную терапию на основе генетического профиля и результатов РОТЭМ (СТ-EXTEM), рассматривая генетическую резистентность как возможную причину невосстановления миокардиальной перфузии.

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (акт внедрения от 08.01.2024 г.), на кафедре терапии и кафедре анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (акт внедрения от 12.11.2024 г.). Полученные в ходе исследования результаты применяются в деятельности отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (Акт внедрения от 08.01.2024 г.)

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **использован** достаточный объем первичных данных, основанных на результатах обследований на трех исследовательских точках с применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследования с обработкой полученных данных адекватными методами статистики;
- **теория** построена на современных актуальных данных, описанных в отечественной и зарубежной литературе, согласуется с результатами опубликованных исследований по теме диссертации в ведущих научных журналах;
- **идея** улучшения результатов лечения пациентов в критическом состоянии с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и создания алгоритма для прогнозирования течения и исхода на результатах изучения международного и отечественного опыта по данному вопросу и собственных исследованиях, проведенных на базе государственных медицинских организаций;
- **использованы** современные методики сбора и обработки информации с применением параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни) с помощью пакетов статистических программ Biostat, Statistica 6.0. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов рассчитывали по общепринятым формулам. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка, для оценки различий в сравниваемых группах - критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. При определении корреляционной зависимости использовали критерий Спирмена (r). Различия значений считали достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: соискатель разработал

дизайн исследования, определил критерии включения в исследование, самостоятельно осуществил набор клинического материала. Автор выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикациям. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

В диссертации решена актуальная научная задача по улучшению результатов лечения пациентов в критическом состоянии с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе персонализированного подхода к антиагрегантной терапии. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что обусловлено концептуальностью и отсутствием методологических противоречий. В ходе проведенного исследования цель исследования достигнута, выполнены все поставленные задачи, сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Мархулия Дины «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

На заседании 18 июня 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Мархулия Дине ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 5 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3 доктора наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) –из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 21, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор

Годков Михаил Андреевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.3.054.05
доктор медицинских наук,
профессор



Меньшикова Лариса Ивановна

«18» июня 2025 г.