

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.02.2023 г. №2

О присуждении Минаеву Антону Валерьевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей" по специальности 1.5.4. Биохимия, принята к защите 09.12.2022 г., протокол №23, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Минаев Антон Валерьевич, 1989 года рождения. В 2013 году с отличием окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работает преподавателем кафедры биологической химии стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.

Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре биологической химии стоматологического факультета.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Вавилова Татьяна Павловна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии стоматологического факультета, профессор кафедры.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Дибиров Магомед Дибирович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Никулина Дина Максимовна (гражданка России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии и клинической лабораторной диагностики, заведующая кафедрой;

2. Мустафин Ильшат Ганиевич (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра

биохимии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Терентьевым Александром Александровичем, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета, указала, что "диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой..., соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия".

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 5 работ. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 5, 28, 77; материалы конференций – 9, 26, 79. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Исследование биохимических показателей в биоптатах венозной стенки нижних конечностей при варикозной болезни / М.Д. Дибиров, Т.П. Вавилова, А.В. Минаев // Флебология. – 2019. – №2. – С.23–27.

2. Оценка каталитической активности ферментов в биоптатах варикозно деформированных вен нижних конечностей в зависимости от тяжести хронической венозной недостаточности / А.В. Минаев, Т.П. Вавилова, Г.И. Алекберова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т.25. – №2. – С. 42–48.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Саркисяна Олега

Грачиковича, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой общей и клинической биохимии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Гривенникова Игоря Анатольевича, доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника Лаборатории молекулярной нейрогенетики и врожденного иммунитета федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра "Курчатовский институт". Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая концепция учета повреждения стенки венозного клапана у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей; **предложен** оригинальный подход оценки степени местного иммунитета по уровню иммуноглобулинов А и G при варикозной болезни нижних конечностей; **доказана** роль лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и креатинкиназы в оценке энергетического потенциала клеток венозной стенки; **введены** новые представления о молекулярных механизмах прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления о развитии варикозной болезни нижних конечностей на молекулярном уровне; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых лабораторных и экспериментальных методов исследования; **изложены** доказательства, свидетельствующие о развитии

лейкоцитарно-эндотелиальной каскадной биохимической реакции на ранней стадии заболевания; **раскрыты** биохимические особенности повреждения клеточных мембран по мере прогрессирования хронической венозной недостаточности; **изучена** связь между дисфункцией и ремоделированием вен, идентифицирующая раннюю активацию асептического воспаления, которое запускает клеточные и ферментативные процессы; **проведена модернизация** существующих методов профилактики и диагностики варикозной болезни нижних конечностей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** новый способ диагностики стадии развития варикозной болезни нижних конечностей; **определены** перспективы дальнейшего изучения биохимических основ развития варикозной болезни нижних конечностей для диагностики и лечения; **создана** новая модель возможной эффективной оценки уровня D-димера и хлора в плазме крови в качестве предиктора развития варикозной болезни нижних конечностей; **представлены** результаты, свидетельствующие о нарастании тканевой гипоксии, нарушении энергообеспечения тканей и целостности венозной стенки, нарастании воспалительной реакции и возрастании риска возникновения тромбоэмболических осложнений по мере прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на достоверных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными современными данными по теме диссертации; **идея** базируется на анализе клинической и лабораторной медицинской практики, а также обобщении передового опыта специалистов в области биологической химии, патологической физиологии и сосудистой хирургии; **использованы** современные методы исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора,

обработки первичной информации и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, включая обработку и интерпретацию полученных лабораторных данных, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Для диагностики стадии развития варикозной болезни нижних конечностей рекомендовано определять в биоптатах вен активность креатин киназы, лактатдегидрогеназы и аланинаминотрансферазы. Насколько реально выполнение этой практической рекомендации, особенно на стадии, не требующей оперативного вмешательства?

2. Насколько объективны были результаты обследования по исключению у обследуемых патологических процессов, сопровождающихся продукцией неспецифических показателей воспаления, иммунологических реакций, в том числе в эндотелии кровеносных сосудов (например, постковидный синдром)?

3. Предложенный вами комплекс биохимических показателей деструкции тканей эффективнее определения оксипролина как маркера этого патологического процесса?

4. Какая связь между показателями местного иммунитета и биохимическими?

5. Можно ли сравнивать количество D-димера, определяемого в нг/мг ткани, с его содержанием в периферической крови?

6. Какова причина повышения содержания иммуноглобулинов непосредственно в ткани варикозных вен?

Соискатель Минаев А.В. убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привел собственную аргументацию по следующим:

1. Согласно современным клиническим рекомендациям всем пациентам с варикозным расширением вен нижних конечностей (CEAP C2-C6)

рекомендуется хирургическое лечение с целью уменьшения выраженности или устранения субъективных симптомов; профилактики прогрессирования варикозной трансформации подкожных вен; профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен; профилактики варикотромбофлебита; профилактики развития и уменьшения выраженности венозных отеков; профилактики развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности.

2. Критериями исключения пациентов из настоящего исследования явились состояния, которые могут оказать своё влияние на течение хронической венозной недостаточности, а также на исследуемые нами биохимические показатели. Постковидный синдром не был включен в данные критерии, ввиду того что набор пациентов для нашего исследования был завершен до 2020 года.

3. Оксипролин показывает исключительно интенсивность распада коллагена, поэтому его определение дает представления лишь о состоянии соединительнотканного каркаса венозной стенки, а исследуемые нами показатели дают возможность также оценить состояние мышечного слоя и эндотелия стенки вен.

4. Ig A способен взаимодействовать с рецепторами CD89, благодаря чему запускаются воспалительные процессы и фагоцитарная активность лейкоцитов. При фагоцитозе в зернистых лейкоцитах происходит "метаболический взрыв", что обеспечивает дегрануляцию лейкоцитов, которая сопровождается высвобождением ИЛ-1 β и ФНО- α . ИЛ-1 β и ФНО- α вызывает дегрануляцию тучных клеток, в цитоплазме которых много щелочной фосфатазы. Также запущенный воспалительный процесс сопровождается повышением активности трансаминаз в биоптатах варикозно деформированной венозной стенки.

5. Сравнить количество D-димера в венозной ткани с его содержанием в периферической крови не целесообразно, так как количество D-димера в периферической крови отражает состояние не только венозного русла, но и артериального.

6. Выявленные изменения количества Ig A и Ig G можно связать с активацией лейкоцитов и лизосомальных ферментов. Уровень Ig M не зависит от класса

заболевания, что связано с отсутствием острой воспалительной реакции в венозной стенке у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. На поверхности плазмолеммы макрофагов рыхлой волокнистой соединительной ткани имеются рецепторы для иммуноглобулинов. Наличие рецепторов иммуноглобулинов обуславливает участие макрофагов в иммунных реакциях, а количество макрофагов и их активность особенно возрастают при воспалительных процессах.

На заседании 14.02.2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития биохимии – разработка новой концепции учета повреждения венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей и установление взаимосвязи полученных результатов с классом заболевания, разработка новых методов профилактики варикозной болезни нижних конечностей и диагностики стадии хронической венозной недостаточности – присудить Минаеву А.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор

14.02.23



Быков
Илья Михайлович

Лапина
Наталья Викторовна