

Утверждаю
Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»

доктор биологических наук,
профессор, академик РАН
В.А. Степанов



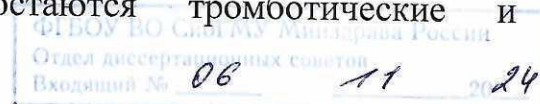
«30» _____ 2024

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гончарова Максима Дмитриевича на тему «Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди всех причин смертности, влияя на сокращение численности, в т.ч. работоспособного, населения, что является социально значимой проблемой, требующей пристального внимания и поиска решений. При тяжелом гемодинамически значимом поражении коронарного русла одним из вариантов восстановления кровотока в ишемизированных участках миокарда является коронарное шунтирование. Проведенная операция коронарного шунтирования улучшает симптоматику и прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), повышается качество и продолжительность их жизни. Однако одной из проблем коронарного шунтирования остаются тромботические и



тромбоэмболические осложнения в раннем и отдалённом послеоперационном периоде. Недостаточный уровень подавления функциональной активности тромбоцитов при использовании ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, определяемый высокой агрегационной активностью этих клеток, является одним из факторов риска нежелательных событий после коронарного шунтирования, в частности окклюзий шунтов. Реальная значимость феномена резистентности системы агрегации тромбоцитов к антиагрегантам несомненна, четкого представления о механизме этого явления, точно также как и высоко достоверных способов его диагностики пока нет.

Снижение чувствительности к ацетилсалициловой кислоте зависит от многих факторов и процессов, связанных с функциональной активностью тромбоцитов. Но так как атеросклероз, являющийся основой ИБС, сопровождается хроническим воспалением в сосудистой стенке, то в области повреждения помимо тромбоцитов, присутствуют и клетки лейкоцитарного ряда, в частности нейтрофилы. Они могут взаимодействовать с тромбоцитами, оказывая на них определенное влияние, возможно, и в контексте чувствительности к ацетилсалициловой кислоте. В этом процессе также участвуют активные формы кислорода в качестве сигнальных молекул, продукция которых нейтрофилами и тромбоцитами значимо усиливается при образовании клеточных комплексов. Кроме того, продукцию активных форм кислорода клетками непосредственно связывают с их функциональной активностью. Так, при стимуляции различными агонистами тромбоциты начинают продуцировать активные формы кислорода, которые, в свою очередь, способствуют усилению агрегации. Приведенные факты свидетельствуют о высокой сложности физиологических процессов, участвующих в агрегации тромбоцитов, потребность в исследовании этих процессов и обуславливает выбор данной темы диссертации.

В связи со сказанным выше представляется чрезвычайно актуальным изучение модулирующего влияния коронарного шунтирования и

антиагрегантной терапии на продукцию активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, резистентных и чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, а также разработка оригинального способа диагностики чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ИБС с помощью хемилюминесцентного метода.

Диссертационная работа Гончарова Максима Дмитриевича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе автор впервые дал оценку продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС до и после операции коронарного шунтирования в зависимости от их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте или комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом. Впервые выявлены высокие уровни показателей продукции первичных и вторичных активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, а также у резистентных пациентов к двойной антиагрегантной терапии по сравнению с контрольной группой. Впервые показаны прямые взаимосвязи между показателями продукции первичных активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте или комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом в спонтанных и индуцированных тестах. Впервые выявлено,

что у пациентов с ИБС, резистентных к антиагрегантной терапии, высокая продукция первичных и вторичных активных форм кислорода тромбоцитами при двойной антиагрегантной терапии и низкая их продукция при монотерапии ацетилсалициловой кислотой соответствуют высокой агрегационной активности тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ и арахидоновой кислотой. Автором впервые разработан методический подход к оценке генерации активных форм кислорода тромбоцитами с помощью хемилюминесцентного метода с определением оптимального содержания реакционной смеси.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

В основу диссертационной работы Гончарова Максима Дмитриевича включен анализ результатов исследования лабораторных параметров крови 104 пациентов, которые находились на стационарном лечении в кардиохирургическом отделении № 1 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», г. Красноярск, являющимся клинической базой ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого». Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность научных результатов и выводов базируется на достаточном количестве клинического материала и проведенных современных методов лабораторной диагностики. Описание научных данных проведено с применением современных инструментов статистической обработки материала, что позволило получить объективную информацию при анализе полученных результатов исследования. Научные положения, выносимые на защиту и выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, основываются на полученных данных, аргументированы и убедительны. Достоверность научных результатов, выводов, а также заключений и основных положений не вызывает сомнений.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором разработан методический подход к оценке генерации активных форм кислорода тромбоцитами с помощью хемилюминесцентного метода. Способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте, разработанный по результатам диссертации, внедрен на кафедре терапии ИПО и кафедре патологической физиологии имени профессора В. В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, а также в работу кардиохирургического отделения № 1 Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять

Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в практическую деятельность медицинских организаций имеющих в наличии биохемилюминесцентные анализаторы, а именно предложено использование хемилюминесцентного метода для диагностики чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте, что позволит выявить пациентов с ИБС резистентных к ацетилсалициловой кислоте и предотвратить развитие нежелательных коронарных событий у пациентов с ИБС, резистентных к антиагрегантным препаратам.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Основные результаты работы внедрены на кафедре терапии ИПО и кафедре патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Материалы диссертации широко апробированы. Основные выводы работы опубликованы в 19 научных трудах, из которых 12 работ – статьи и тезисы в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и индексируемых в Scopus и Web of Science. Автор докладывал результаты исследования на российских конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием.

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора заключался в разработке проекта и дизайна исследования, анализе литературы по теме диссертации, проведении лабораторных методов исследования, оценке до и послеоперационных данных, формировании базы данных, статистической обработке и анализе научных результатов, написании научных публикаций и выступлений с докладами. Оформление диссертации выполнено соискателем самостоятельно.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе, и отвечает действующим требованиям ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к оформлению. Автореферат в достаточной степени отражает все научно-практические достижения, изложенные в диссертации. Все основные положения автореферата соответствуют разделам диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану и изложена на 128 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 12 рисунков. В структуру диссертации входят введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), заключение, выводы, список сокращений, список литературы из 258 источников (77 отечественных и 181 зарубежных) и список иллюстративного материала.

В разделе «Введение» автором убедительно обоснована актуальность выполнения настоящего исследования. Цель исследования сформулирована четко, поставленные задачи полностью ей соответствуют.

В обзоре литературы дается общая характеристика ишемической болезни сердца, описывается операция коронарного шунтирования как наиболее эффективный метод лечения патологии в наиболее сложных ее случаях, приводятся основные сведения об эпидемиологии заболевания и его патогенезе. Специальный раздел отведен тромбоцитам, нейтрофилам, основным источникам активных форм кислорода. Обсуждаются причины и вероятные механизмы резистентности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу, повышенная частота нежелательных кардиоваскулярных событий на фоне высокой реактивности тромбоцитов, возможные пути преодоления резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Автором показана неоднозначность мнений авторов различных исследований и нерешенность данных вопросов.

Глава «Материалы и методы исследования» подробно знакомит с клиническим материалом, использованными лабораторными методами диагностики, а также методами статистической обработки результатов.

В главе «Результаты исследования» подробно представлены собственные результаты, полученные автором. В главе содержатся данные по выявленному количеству резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов с ИБС, включенных в исследование; описан предлагаемый автором способ диагностики данного явления с помощью

хемилюминесцентного метода; в виде таблиц представлены результаты сравнения показателей хемилюминесценции тромбоцитов и нейтрофилов между группами пациентов с ИБС (чувствительных и резистентных к антиагрегантной терапии) на трех этапах исследования, до операции коронарного шунтирования, а также на 1-е сутки и на 8-10-е сутки после коронарного шунтирования на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой или ее комбинации с клопидогрелом. Представлены взаимосвязи между показателями продукции активных форм кислорода тромбоцитами и их агрегацией. Показано, что у чувствительных к ацетилсалициловой кислоте пациентов с ИБС вторичные активные формы кислорода подавляют агрегацию тромбоцитов с адреналином, а у резистентных пациентов высокие уровни первичных и вторичных активных форм кислорода при двойной антитромбоцитарной терапии соответствуют повышенному агрегационному потенциалу с адреналином, коллагеном, АДФ и арахидоновой кислотой.

Глава «Обсуждение полученных результатов» содержит анализ собственных результатов и современной литературы о значении продукции активных форм кислорода нейтрофилами и тромбоцитами, их взаимодействии в механизме резистентности к антиагрегантам у пациентов с ИБС до и после коронарного шунтирования. Для наглядности Гончаров М.Д. представляет в главе собственные рисунки о межклеточных контактах изучаемых клеток в зависимости от чувствительности и резистентности к ацетилсалициловой кислоте.

Полученный материал кратко представлен в разделе «Заключение».

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и обоснованы результатами выполненного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по предоставленной диссертационной работе Гончарова Максима Дмитриевича не имеется. Вместе с тем, имеются замечание и вопросы, не носящие принципиального характера и не умаляющие полученных в диссертации достижений:

- 1) В формулировке выводов при сравнении результатов исследования в разных подгруппах пациентов имеет место некорректное использование термина «норма». Правильнее использовать термины «по сравнению с показателями здоровых добровольцев»
- 2) Влияет ли предложенный автором способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте на тактику назначения антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС до и после коронарного шунтирования? Если да, то каким образом?
- 3) На основании корреляционного анализа автор предполагает влияние нейтрофилов на функциональную активность тромбоцитов. Возможно ли обратное влияние тромбоцитов на функцию нейтрофилов? Каковы возможные патофизиологические механизмы этого воздействия?

Заключение

Диссертация Гончарова Максима Дмитриевича на тему «Продукция активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами при резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает

присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 11, от 30 октября 2024 г.

Заведующий отделением
атеросклероза и хронической
ишемической болезни сердца
Научно-исследовательского
института кардиологии –
филиала Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук»
кандидат медицинских наук
30.10.2024


подпись

Реброва Наталья
Васильевна

Подпись



заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

дата

30.10.2024