

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационное исследование
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», представленное на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).**

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы связана с одной из чрезвычайно сложных и важнейших задач кардиологии – повышение эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф путем преодоления резистентности к антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняется операция коронарного шунтирования (КШ). Широкая вариабельность данных относительно частоты встречаемости резистентности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелу в различных группах обследованных лиц и отсутствие стандартных общепризнанных методик определения данных явлений делают открытыми и весьма дискуссионными эти вопросы, что несомненно требует дальнейшего изучения, в частности, при КШ. Кроме того, в настоящее время нет однозначного мнения в необходимости рутинного определения функциональной активности тромбоцитов (агрегации) до назначения АСК и клопидогрета. Статистические данные крупных исследований свидетельствуют о несомненной пользе превентивного применения антиагрегантов во вторичной профилактике ИБС, поэтому очевидна необходимость дифференциального и, в ряде случаев, персонализированного подхода к назначению такой терапии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Новизна исследования и полученных результатов очевидна и основные ее позиции, по моему мнению, заключаются в том, что впервые у пациентов с ИБС, чувствительных к АСК или комбинации АСК с клопидогрелом, в спонтанных и индуцированных тестах выявлены прямые взаимосвязи между показателями продукции первичных АФК тромбоцитами и нейтрофилами. Это может указывать на тесное взаимодействие у таких пациентов тромбоцитов и нейтрофилов при участии

АФК и влиянии последних на чувствительность к АСК. Автором продемонстрировано, что у пациентов с ИБС, чувствительных к АСК или к комбинации АСК с клопидогрелом, даже до начала антиагрегантной терапии и операции КШ повышена продукция АФК не только в сравнении с контрольной группой, но и с группой резистентных пациентов. Это позволяет использовать запатентованный способ хемилюминесценции для диагностики чувствительности тромбоцитов к АСК при ИБС.

Также автором впервые показана устойчивость синтеза АФК к операции КШ у резистентных пациентов с ИБС независимо от монотерапии или двойной антиагрегантной терапии.

Значимость полученных результатов для теории и практики

Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть рекомендованы к использованию в кардиологической практике, в качестве обучающего материала в учебных курсах на кафедрах медицинских ВУЗов. Запатентованный способ диагностики чувствительности тромбоцитов к АСК у пациентов с ИБС с помощью хемилюминесценции может быть внедрен в повседневную клиническую практику для диагностики резистентности к АСК и выбора тактики ведения пациентов на антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбозов коронарных шунтов. Пациентов, у которых снижена продукция АФК тромбоцитами по показателю площади под кривой индуцированной хемилюминесценции, следует относить к группе риска резистентности к АСК. Возможно, АФК принимают роль в формировании чувствительности/резистентности тромбоцитов к АСК, что дает новую точку приложения в регуляции этого явления. Преодоление такой резистентности к антитромбоцитарным препаратам в клинической практике может уменьшить риск кардиоваскулярных событий. Полученные данные могут использоваться научными коллективами, занимающимися проблемой аспиринорезистентности, для более глубокого изучения механизмов.

Результаты исследования внедрены 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 1 кардиохирургического отделения Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск).

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы обеспечивается:

- глубоким и подробным теоретическим анализом проблемы;
- современными инструментальными методами исследования (всем пациентам с ИБС, включенными в исследование проведены ЭКГ, ЭХОКГ, коронарография);
- современными лабораторными методами исследования (исследование активности тромбоцитов и их резистентности к АСК с помощью оптической агрегатометрии, всем пациентам с ИБС проводился гематологический и биохимический анализ крови, исследование продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами проводилось с помощью хемилюминесцентного метода);
- грамотно проведенной статистической обработкой полученных результатов (использованные методы статистического анализа данных соответствуют задачам работы).

Общая характеристика работы по теме диссертации и качество оформления автореферата

Диссертационное исследование состоит из введения, четырех глав, заключения и выводов. Объем диссертации 128 страниц, включая 10 таблиц и 12 рисунков. Список литературы содержит 258 источников, из которых 77 на русском, 181 на английском языках.

В главе «Обзор литературы» представлен теоретический анализ проблемы резистентности к антитромбоцитарным препаратам: увеличение частоты нежелательных и в том числе фатальных кардиоваскулярных событий при сниженном ответе тромбоцитов на применяемые АСК и клопидогрел, рассматривается частота резистентности, а также методы оценки остаточной функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Освещена проблема отсутствия стандартизации данных методов, отсутствие корреляции и воспроизводимости результатов тестов активности тромбоцитов, что ведет к неоднозначности выводов о необходимости их рутинного использования. Помимо этого, в данной главе дается современное представление об ИБС и операции КШ, показывается важная роль изменения синтеза АФК тромбоцитами и нейтрофилами, а также их комплексами при различных патологиях. Рассматривается усиление взаимодействия тромбоцитов и

нейтрофилов при сердечно-сосудистых заболеваниях, что характеризует влияние нейтрофилов на тромбоциты и наоборот.

Вторая глава посвящена организации и дизайну исследования. Подробно описаны группы исследуемых пациентов, в соответствии с задачами исследования представлены методы диагностики функциональной активности тромбоцитов, их резистентности к АСК, а также хемилюминесцентный метод определения продукции АФК клетками крови. Выбранные автором методы исследования соответствуют особенностям выборки и задачам исследования.

В третьей главе представлены результаты сравнительного анализа агрегации тромбоцитов, показателей хемилюминесценции тромбоцитов и нейтрофилов между группами пациентов с ИБС (чувствительными к АСК и/или АСК и клопидогрелу и резистентными на монотерапии и двойной антиагрегантной терапии). Эти сравнения проводились на трех этапах исследования: до операции КШ и терапии антиагрегантами, на 1 и 8-10 сутки после КШ. Представлены обнаруженные взаимосвязи между показателями продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к антиагрегантам. Показаны различные взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, адреналин, арахидоновая кислота) и показателями продукции АФК тромбоцитами в зависимости от их чувствительности к АСК.

В четвертой главе проанализированы полученные результаты, которые позволили предположить автору о различных вариантах взаимодействия нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к применяемой антиагрегантной терапии. Автор подробно это описывает и анализирует, приводя в дополнение данные литературы. Всё это он подкрепляет собственными схематическими рисунками, что упрощает восприятие и позволяет более детально погрузиться в обсуждаемый вопрос.

Выводы диссертации корректны и соответствуют поставленным задачам. Сформулированная в работе цель достигнута, тема исследования раскрыта полностью.

Текст диссертации и автореферата имеет четкую структуру и хорошо проиллюстрирован. Содержание автореферата в полной мере соответствует диссертации.

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 19 печатных работ, из которых 12 в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в Scopus и Web of Science, имеется патент на изобретение РФ. Уровень апробации результатов в полной мере соответствует требованиям к кандидатским диссертациям.

При знакомстве с диссертацией замечаний принципиального характера по работе не возникло, однако, появились вопросы дискуссионного характера:

1. В работе показано, что на 8-10 сутки после КИШ наблюдается существенный прирост пациентов с «лабораторной аспиринорезистентностью». Была ли обнаружена связь этого феномена с клиническим статусом пациентов? Иными словами коррелировала ли «лабораторно определяемая резистентность к аспирину» с «клинически определяемой резистентностью к аспирину»? Если да, то как это выражалось? Если нет, то чем это было обусловлено?
2. Как исключить влияние факторов, которые могли обусловить фармакокинетическую резистентность (не связанную с АФК) в послеоперационном периоде? Вопрос обусловлен отсутствием клинико-лабораторной и инструментальной характеристики послеоперационного периода пациентов с «лабораторной аспиринорезистентностью».
3. Как Вы видите результирующую роль первичных и вторичных АФК в формировании резистентности к аспирину? Им принадлежит протективная или негативная роль? Можно ли этим процессом (а главное — нужно ли?) управлять медикаментозно? Если да, то какими группами препаратов — антиоксидантами, прооксидантами, антитромботическими средствами?

Заключение

Таким образом, диссертация Гончарова Максима Дмитриевича по теме «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, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных и практических задач касавшего вопросов чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте при терапии антиагрегантами у пациентов с ИБС. Полученные соискателем научные результаты соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) по следующим пунктам: п. 2 – Изучение механизмов развития

заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; п. 12 - Изучение механизмов восстановления и поддержания гомеостаза при хирургических воздействиях с учетом компенсаторно-приспособительных реакций организма. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор РАН,  Груздева Ольга Викторовна
заведующая лабораторией исследования гомеостаза
федерального государственного бюджетного научного
учреждения "Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний"

Министерства науки и высшего образования РФ

Подпись официального оппонента заверяю:

кандидат медицинских наук,
ученый секретарь,
Казачек Яна Владимировна

«02» ноября 2024 г.



Груздева Ольга Викторовна - доктор медицинских наук (14.03.03, 14.01.05), профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования РФ; 650002, Российская Федерация, Кемеровская область, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, сайт <http://www.kemcardio.ru>; e-mail: kadrnii@kemcardio.ru. Контакты оппонента: раб. тел. 8(3842)643308, моб. тел. 89617282727, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru