

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Гончарова Максима Дмитриевича «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 диссертационной работы

Актуальность темы обусловлена тем, что проблема устойчивости к антиагрегантной терапии на сегодняшний день носит достаточно распространенный характер и является одной из ключевых на пути успешной профилактики тромботических событий, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после проведенной операции коронарного шунтирования (КШ). Такое применение, в частности, клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (АСК) способствует повышению продолжительности и качества жизни пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. В связи с разнящимися данными многочисленных отечественных и зарубежных исследований по поводу частоты встречаемости резистентности, причин возникновения и методов ее диагностики, встает вопрос о поиске более достоверных инструментов определения и фундаментальных механизмов для повышения эффективности применения антиагрегантов. Новые данные позволят найти ранее не предполагаемые точки приложения для преодоления резистентности, в том числе к АСК.

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

Новизна исследования очевидна и основные ее позиции, на мой взгляд, заключаются в том, что Гончаровым Максимом Дмитриевичем впервые установлены высокие уровни показателей продукции первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК) тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к АСК или к комбинации АСК с клопидогрелом, а также у резистентных пациентов к двойной антиагрегантной терапии по сравнению с контрольной группой. Кроме того, 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. Немаловажным является обнаружение того, что у пациентов с ИБС, чувствительных к АСК или комбинации АСК с клопидогрелом, высокие уровни продукции преимущественно вторичных АФК тромбоцитами соответствуют их низкой агрегации с адреналином, а высокие уровни первичных и вторичных АФК у резистентных к АСК пациентов на двойной антиагрегантной терапии и низкие уровни у резистентных к АСК на монотерапии АСК соответствуют высокой агрегационной активности тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ и арахидоновой кислотой. Все полученные

результаты позволяют предположить о разной направленности регуляторной функции АФК относительно активности тромбоцитов в зависимости от их чувствительности к антиагрегантной терапии, в частности АСК. Кроме того, данные позволяют рассмотреть возможное влияние нейтрофилов на резистентность тромбоцитов к такой терапии у пациентов с ИБС до и после КШ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в данной диссертационной работе, могут быть рекомендованы к использованию в специализированных учреждениях здравоохранения, в качестве обучающего материала в учебных курсах на кафедрах терапии, кардиологии, патологической физиологии медицинских ВУЗов.

Обозначены механизмы возможного взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к АСК и антиагрегантной терапии. У чувствительных пациентов предполагается налаженный межклеточный контакт изучаемых клеток, а у резистентных возможно нарушение взаимодействия нейтрофилов и тромбоцитов. Эти данные могут использоваться научными коллективами и исследователями для дальнейшего изучения механизмов аспиринорезистентности тромбоцитов, что может помочь в обнаружении путей преодоления данного явления.

Разработан методический подход к оценке генерации АФК тромбоцитами с помощью ХЛ метода с определением оптимального содержания реакционной смеси. Апробирован новый «Способ определения чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте» у пациентов с ИБС, который позволяет определить степень чувствительности тромбоцитов к применяемым препаратам АСК. Данный способ подходит для выявления резистентных к АСК пациентов в лечебных учреждениях еще до начала применения этого антиагреганта и до проведения операции КШ. Это может позволить при необходимости сменить тактику ведения пациента и предотвратить развитие нежелательных коронарных событий.

Значимость диссертационного исследования Гончарова М.Д. подтверждается его выполнением при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 «Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления». Кроме того, 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).

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена:

- достаточно большими по размеру выборками, включенными в исследование. В работе обследовано 104 пациента с ИБС со II-III функциональным классом стенокардии напряжения. Из них на терапии АСК находились 64 пациента и 40 пациентов на двойной антитромбоцитарной терапии (АСК+клопидогрел). Всем пациентам выполнялась операция КШ. В контрольную группу были включены 32 здоровых добровольца;

- современными лабораторными методами исследования. Выделение тромбоцитов и нейтрофилов из цельной крови, анализ агрегации тромбоцитов оптическим методом и исследование резистентности к АСК, исследование продукции тромбоцитами и нейтрофилами АФК с помощью биохемилюминесцентного метода с люминолом и люцигенином в спонтанных и индуцированных тестах. Кроме того, пациентам проводился биохимический и гематологический анализ крови;

- грамотно проведенной статистической обработкой материала. Используемые методы статистического анализа данных соответствуют задачам работы.

Цель работы сформулирована четко и корректно, задачи соответствуют цели и определяют направление исследования проблемы. Выводы логично вытекают из представленного материала, отвечают поставленным задачам.

Общая оценка работы, замечания по оформлению

Диссертация оформлена в классическом стиле, соответствует требованиям оформления. Диссертационная работа изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 10 таблицами. Текст диссертации содержит главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы. Список литературы содержит 258 источников, из них 181 - зарубежных авторов, 77 – отечественных.

В разделе «Введение» автор дает общую характеристику работы и доказывает актуальность изучаемой проблемы, формулирует цель и задачи научного исследования, обосновывает новизну, теоретическую и практическую значимость, поясняет личный вклад в выполнении работы. Цель работы сформулирована ясно и соответствует названию работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме. Автор приводит общую характеристику ИБС и операции КШ, отражает роль АФК в тромбоцитах и нейтрофилах при различных заболеваниях, в том числе при сердечно-сосудистых патологиях, описывает возможные взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов между собой, а также современные представления о распространенности и причинах резистентности или недостаточной эффективности антитромбоцитарной терапии, данные о путях преодоления этого явления. В главе раскрыты вопросы, касающиеся риска сосудистых катастроф при высокой реактивности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии.

Глава «Материалы и методы» содержит описание клинико-лабораторной характеристики групп пациентов, получавших монотерапию АСК и двойную антитромбоцитарную терапию (АСК+клопидогрел). Используемые в ходе исследования лабораторные методы исследования описаны полноценно, являются современными и информативными. Критерии включения и исключения сформулированы четко. Научная работа имеет хорошо спланированный дизайн.

Третья глава «Результаты исследования» посвящена описанию полученных результатов агрегационной активности тромбоцитов, продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами, а также взаимосвязи между показателями агрегации и хемилюминесценции тромбоцитов, между показателями хемилюминесценции тромбоцитов и нейтрофилов. Результаты получены в трех точках исследования: до КШ, на 1 день и 8-10 день после операции. Глава описана достаточно подробно, дополнительно разбита на подглавы, результаты хорошо иллюстрированы, имеются таблицы для облегчения восприятия материала. Приводятся данные о частоте встречаемости резистентности тромбоцитов к АСК (31,7%) среди пациентов с ИБС, продемонстрировано применение апробированного способа диагностики резистентности тромбоцитов к АСК с помощью хемилюминесцентного метода. Выявлены различия в показателях продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами между пациентами с ИБС в зависимости от их чувствительности к проводимой антиагрегантной терапии и непосредственно характера этой терапии (монотерапия АСК и двойная АСК и клопидогрел). Установлено влияние операции КШ на продукцию АФК изучаемыми клетками: у пациентов с ИБС, чувствительных к АСК или комбинации АСК с клопидогрелом, спонтанная продукция первичных и вторичных АФК в тромбоцитах соответствует их высокому дооперационному уровню при снижении резервных возможностей клеток, а в нейтрофилах – еще более возрастает на фоне увеличения их резервных возможностей. При резистентности пациентов с ИБС к монотерапии ацетилсалициловой кислотой продукция первичных и вторичных АФК в тромбоцитах после коронарного шунтирования сохраняется в пределах дооперационных физиологических значений, а при резистентности к комбинации ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом их уровень превышает норму.

Ценным результатом диссертационной работы является обнаружение прямых взаимосвязей между показателями продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС, чувствительных к антиагрегантной терапии, а также обнаружение разнонаправленных взаимосвязей между показателями продукции АФК тромбоцитами и уровнем их агрегации с различными индукторами в зависимости от чувствительности к антиагрегантам.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» проведен анализ и синтез как уже известных, так и вновь полученных данных. При сопоставлении данных литературы и результатов исследования убедительно проявляется научная новизна, теоретическая и практическая значимость основных положений. В данной главе автор приводит собственные

рисунки с предполагаемым взаимодействием тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к АСК и/или АСК+клопидогрел, что существенно улучшает восприятие информации.

Выводы диссертации убедительно аргументированы и, как следует из практических данных, представленных в соответствующих разделах работы, публикациях в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ и в автореферате, логично вытекают из полученных данных и представляются вполне обоснованными.

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

Текст диссертации и автореферата написан лаконично, хорошим литературным языком, имеет четкую структуру и наглядно проиллюстрирован. Содержание автореферата в полной мере соответствует диссертации.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторного материала, использованием актуальных методов исследования и статистического анализа, адекватных поставленным цели и задачам.

Замечаний принципиального характера по работе нет.

В дискуссионном порядке возникли следующие вопросы:

1. Почему третьей точкой наблюдения в исследовании выбраны именно 8-10 сутки после операции коронарного шунтирования?
2. Какова роль нейтрофилов и активных форм кислорода в возможном механизме недостаточного ответа тромбоцитов на антиагреганты у пациентов с ИБС?
3. Всегда ли агрегационная активность тромбоцитов ассоциирует с недостаточным ответом на АСК или АСК и клопидогрел *in vivo* и *in vitro*?

Заключение

Таким образом, 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, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным острой проблеме современного общества и современной медицины – профилактике сердечно-сосудистых катастроф и диагностике резистентности тромбоцитов к антиагрегантам.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости 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

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цыбиков Намжил Нанзатович

30.09.24

Подпись официального оппонента заверяю:

доктор медицинских наук, профессор,
проректор по научной и международной работе,
Ларева Наталья Викторовна

«30» сент 2024 г.

Цыбиков Намжил Нанзатович - доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита; 672000, Российская Федерация, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, сайт <http://www.chitgma.ru>; e-mail: pochta@chitgma.ru. Контакты оппонента: раб. тел. 8(3022)354324, моб. тел. 89141448653, e-mail: thybikov@mail.ru