

ОТЗЫВ

оппонента - доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой терапии и подростковой медицины терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Арабидзе Григория Гурамовича на диссертацию Охота Сергея Денисовича по теме «Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца», представленную к защите в диссертационный совет 21.1.029.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы диссертации

В патогенезе ишемической болезни сердца на раннем этапе развития тромботических осложнений особую роль играет механизм адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке. Известно об участии в этом процессе фактора фон Виллебранда (ФВ), белка плазмы, являющимся связующим звеном между тромбоцитами и субэндотелиальным коллагеном в местах повреждения эндотелия. В нескольких крупных исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Это определяет актуальность, научное и практическое значение диссертационной работы Охота С.Д., в которой была изучена адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, и его взаимодействием с

рецептором тромбоцитов GPIb у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Обоснованность разработанных научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается продуманным дизайном работы, использованием современных подходов к диагностике и лечению, всесторонним анализом полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных. Включение достаточного количества обследованных пациентов, тщательный анализ с применением различных современных методов статистической обработки полученных результатов дают веские основания считать обоснованными выводы и рекомендации диссертации Охота С.Д.

Наиболее важные научные положения были представлены на российских и международных научных форумах и опубликованы в 9 российских и международных журналах, в том числе в журналах рекомендованных ВАК. Разработанные на основе полученных данных практические рекомендации могут эффективно применяться в практической медицине.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность и научная новизна определяется выбором автором современных методов исследования, с помощью которых автором впервые показано, что у пациентов с ранним развитием ИБС выраженность изменения адгезии тромбоцитов после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIb с ФВ в 2,6 раза больше, чем у пациентов без ИБС. Впервые оценена связь между уровнем ФВ в крови и ФВ-опосредованной адгезией тромбоцитов к коллагену у пациентов с ранним развитием ИБС, показавшая

отсутствие связи опосредованную взаимодействием рецепторов GPIIb тромбоцитов с уровнем Ф. Автором показано, что не уровень ФВ, а его функциональное состояние критически важно для формирования артериального тромба на начальном этапе. Автором доказано, что исходная адгезия тромбоцитов и адгезия тромбоцитов после блокирования GPIIb тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС, принимающих клопидогрел или комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) с ингибитором P2Y12 (клопидогрел или тикагрелор) меньше, чем у пациентов с ранним развитием ИБС, принимающих АСК, что подтверждает преимущество ингибиторов P2Y12 при терапии. Исследование проведено на достаточном количестве пациентов (84 человека со стабильной ИБС и 64 пациента в контрольной группе) с последующей современной статистической обработкой материала. Впервые в практическом плане продемонстрирована возможность использования оригинального микрофлюидного устройства для исследования адгезии тромбоцитов к коллагену, опосредованной взаимодействием рецепторов GPIIb тромбоцитов с ФВ, у пациентов с ИБС с целью оценки начального этапа тромбообразования.

В соответствии с полученными результатами автором обоснованно и логично сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация изложена в традиционном стиле на 140 страницах, содержит 7 таблиц и 21 рисунок и состоит из восьми разделов: введения, обзора литературы, главы клинической характеристики и методов исследования, результатов, глав собственных данных и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы включающего 255 источников. В литературном обзоре автор подробно останавливается на изученных традиционных факторах риска осложнений у пациентов с ранним развитием ИБС, таких как курение, липидные факторы,

артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД), особенностях клинического течения ИБС. Значимость фактора фон Виллебранда при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно ИБС, приведенная по данным литературы, также подробно представлена и показана необходимость дальнейшего изучения риска возникновения ИБС и инфаркта миокарда в зависимости от уровня ФВ у пациентов, исходно не имевших этого заболевания, а также показаны современные методы терапии связанные с блокированием взаимодействия ФВ и тромбоцитов. Материалы и методы обследования современны и адекватны поставленным задачам. Автором подробно и доступно описаны новые методики измерения адгезии тромбоцитов к коллагену в реальном времени в условиях повышенной скорости сдвига. Методика блокирование рецепторов GPIIb с помощью антител позволила оценить выраженность изменения адгезии тромбоцитов после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ. Для оценки выраженности ИБС применялись современные методики компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий и коронароангиография.

Интересны данные автора, о том, что выраженность изменения адгезии тромбоцитов $\geq 45\%$ у лиц молодого и среднего возраста после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ вне зависимости от наличия таких факторов риска, как неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, курение, СД, АГ связана с повышенной вероятностью выявления ИБС, подтверждающей значимость изучения адгезии тромбоцитов у данной категории лиц. Методы статистической обработки современны и отражают достигнутые автором результаты. Обсуждение полученных результатов вполне информативно и основывается на сравнительном анализе с достаточным количеством литературных данных. Выводы полностью вытекают из содержания и итогов работы. Многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки связи факторов с вероятностью выявления ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет, показал, что выраженность изменения адгезии тромбоцитов после блокирования

взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ $\geq 45\%$ достоверно увеличивает шансы развития ИБС в 6,3 раза.

Таким образом, отличительной чертой диссертационной работы Охота С.Д., является ее практическая направленность, которая удачно сочетается с фундаментальностью исследования. Важно отметить, что рассматриваемые в работе задачи и способы их решения носят комплексный характер и включают использование современных методов диагностики в кардиологии.

Автореферат в полном объеме отражает основное содержание диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию, содержанию и оформлению нет.

Вопрос: На каком этапе обследования пациентов может найти применение данный способ измерения адгезии тромбоцитов к коллагену, опосредованной взаимодействием рецепторов GPIIb тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ИБС?

Заключение

Диссертационная работа Охота Сергея Денисовича по теме «Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Козлова Сергея Геннадьевича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи современной кардиологии, связанной с необходимостью усовершенствования подхода к оценке риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с развивающейся

ишемической болезнью сердца с учетом новых современных лабораторных показателей.

Диссертация Охота Сергея Денисовича полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Оппонент:

Доктор медицинских наук (специальность 3.1.20.), доцент
Заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины
терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

 **Арабидзе Григорий Гурамович**

Подпись, доктора медицинских наук, доцента Арабидзе Г.Г. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

 **Чеботарева Татьяна Александровна**

« 25 »  2024г.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 Тел.: 8 (495) 680-05-99 E-mail: rmapo@rmapo.ru