

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Орловой Яны Артуровны на диссертационную работу Охота Сергея Денисовича на тему «Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца» по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Актуальность темы исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах мира. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается с возрастом и ассоциирован с наличием артериальной гипертензии, гиперлипидемии и употреблением табака. Однако у больных молодого возраста помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, важное значение могут иметь и другие предрасполагающие факторы. Фактор фон Виллебранда (ФфВ) играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов при высоких скоростях сдвига. Для количественного определения уровня этого фактора широко используется иммуноферментный анализ (ИФА). Однако исследования показывают разногласия в результатах в отношении связи уровня ФфВ с ранним появлением ИБС. Стоит также отметить, что ИФА не учитывает конформационные изменения ФфВ, происходящие при высоких скоростях сдвига. В последнее время все больше появляется публикаций об устройствах, способных оценивать различные этапы гемостаза в условиях высоких скоростей сдвига. Ранее не проводились исследования по оценке адгезии тромбоцитов, опосредованной ФфВ, у пациентов с ранним развитием ИБС.

Все вышеизложенное обусловило формулировку цели и постановку комплексных задач представленной к защите диссертации. Работа Охота С.Д. посвящена актуальной и современной проблеме и представляет большой интерес для кардиологии и клинической медицины в целом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Автор провел анализ данных, что позволяет делать выводы о достоверности полученных результатов. Метод исследования, использованный в работе, является экспериментальным. Полученные данные были обработаны с применением стандартных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать выводы и дать практические рекомендации.

Научные положения, представляемые на защиту, отражают основные моменты диссертации. Выводы ясные и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации написаны простым языком и доступны для выполнения в реальной клинической практике.

Степень научной новизны результатов, представленной соискателем.

В диссертации впервые установлено, что у пациентов с ранним развитием ИБС выраженность изменения адгезии тромбоцитов после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФфВ превышает аналогичный показатель у пациентов без ИБС в 2,6 раза. Результаты исследования подтвердили, что уровень ФфВ не влияет на ФфВ-опосредованную адгезию тромбоцитов. Кроме того, было выявлено, что прием антиагрегантной терапии не оказывает влияния на уровень ФфВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ранним развитием ИБС, принимающих клопидогрел или комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) с ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрел или тикагрелор), уровень адгезии тромбоцитов как в исходной, так и после блокирования GPIIb тромбоцитов, меньше, чем у пациентов с ранним развитием ИБС, принимающих только АСК. В данном исследовании также было выявлено, что прием антиагрегантной терапии не влияет на ФВ-опосредованную адгезию тромбоцитов. Выявлено, что выраженность изменения адгезии тромбоцитов $\geq 45\%$ после блокирования взаимодействия

их рецепторов GPIIb с ФВ повышает вероятность выявления ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные Охота С.Д., успешно интегрированы в научную и практическую деятельность отдела проблем атеросклероза ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова. Представленное в исследовании микрофлюидное устройство дает возможность оценки адгезии тромбоцитов к различным белковым поверхностям в условиях контролируемого потока в динамике. При необходимости данное устройство также позволяет изучить влияние определенного рецептора на адгезию тромбоцита в условиях регулируемого потока. Этот метод может быть использован для исследования механизмов начального этапа тромбообразования у пациентов, например, с ранним развитием ИБС, а также для оценки эффективности препаратов, которые блокируют взаимодействие ФВ с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами. Лицам, у которых выявлено изменение выраженности адгезии тромбоцитов $\geq 45\%$ после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФфВ, следует рассматривать как лиц с повышенным риском тромботических осложнений.

Сведения о полноте публикаций.

Основные положения диссертации изложены в 9 печатных работах: 2 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 5 в журналах, рецензируемых Scopus

Личный вклад соискателя.

Автор осуществлял отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, проводил опрос и анализ медицинской документации, а также заполнял базу данных. Проводил эксперименты с использованием цельной крови с целью изучения адгезии тромбоцитов с

применением микрофлюидного устройства. Производил статистическую обработку материала, оформлял результаты исследования в виде научных публикаций и докладов на конференциях. Работа Охота С.Д. выполнена на высоком методическом уровне.

Структура и содержание диссертационной работы.

Диссертация состоит из 140 страниц машинописного текста, структурирована следующим образом: введение, обзор литературы, главы, посвященные материалам и методам использованные в работе, результатам исследований и глава с обсуждением результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа содержит 7 таблиц и 21 рисунок, а список литературы включает 255 публикации отечественных и зарубежных авторов. Цель и задачи диссертационного исследования, проведенного Охота С.Д. на тему " Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца", четко сформулированы. Содержание работы полностью соответствует специальности 3.1.20 – Кардиология.

Обзор литературы включает 6 подглав. В начале главы соискатель освещает распространённость традиционных факторов рисков ИБС у пациентов с ее ранним развитием и особенности клинического течения заболевания. Далее идет описание структуры ФфВ, функций ФфВ и заболеваний связанные с нарушением количества или функции ФфВ. После приведены данные о диагностических тестах, которые используют в настоящий момент для выявления количественных изменений и дисфункций ФВ. В заключительной части обзора литературы представлены данные о связи ФВ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также обсуждаются перспективы лечения направленного на ФфВ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Глава написана на высоком научном уровне, содержит достаточное количество ссылок, логически выстроена и демонстрирует достаточно полное изучение изучаемой темы.

В главе «Материалы и методы» предоставлена подробная характеристика групп пациентов, включенных в исследование. Подробно изложены основные принципы проведения лабораторно-инструментальной диагностики, детально описано микрофлюидное устройство и принцип его работы.

В главе 3 представлены результаты исследования. Первая часть посвящена общей характеристике пациентов, сравнительной оценки двух групп пациентов с ИБС и без ИБС, проводится оценка влияния блокирования рецепторов GPIIb тромбоцитов на их адгезию к коллагену при повышенной скорости сдвига в двух исследуемых группах. Далее проводится оценка связи плазменного уровня ФфВ с адгезией тромбоцитов с помощью микрофлюидного устройства. В следующей подглаве приводятся данные влияния антиагрегантной терапии на адгезию тромбоцитов в условиях повышенной скорости сдвига. В последней части главы проведен сравнительный анализ факторов связанных с рано возникшей ИБС.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель проводит анализ полученных им результатов, осуществляет их сопоставление с результатами зарубежных исследований, что свидетельствует о глубоком понимании автором рассматриваемой проблематики. Глава написана на высоком научном уровне. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Ознакомление с диссертацией оставляет впечатление о соискателе, как о грамотном исследователе, способном правильно обрабатывать и

интерпретировать полученные в ходе исследования результаты, умеющим решать сложные научно-практические задачи.

Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет, важность ее с как с научных, так и с практических позиций не вызывает сомнения.

Однако в процессе изучения работы возник следующий вопрос:

- В выводе Вы говорите о том, что блокирование рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов у пациентов с ранним развитием ИБС приводит в 2,6 раза большему, чем у пациентов без ИБС, снижению выраженности адгезии тромбоцитов к коллагену в условиях повышенной скорости сдвига. Как Вы полагаете, по результатам собственных исследований или по данным публикаций других авторов, будут ли различия по этим показателям у пациентов с ранним и с более поздним развитием ИБС? Т.е., выявленные Вами закономерности адгезии тромбоцитов, опосредованной фактором фон Виллебранда, присущи только пациентам с ранним развитием ИБС или всем пациентам, страдающим этим заболеванием?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационное исследование Охота Сергея Денисовича на тему: «Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца» по специальности 3.1.20 – Кардиология является оригинальным, самостоятельным, законченным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком методическом уровне. По актуальности, достоверности, научной новизне и клинической значимости полученных результатов диссертация Охота С.Д. полностью соответствует требованиям

п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (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 кандидатским диссертациям, а ее автор, Охота Сергей Денисович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний
обособленного подразделения

Медицинский научно-образовательный центр

ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В.Ломоносова» (МНОЦ МГУ),

ученый секретарь МНОЦ МГУ,

профессор, доктор медицинских наук

«29» января 2024 г.



Орлова Яна Артуровна

Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ МГУ) Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10 Телефон: +7 (495) 531 27 43, вебсайт: mc.msu.ru; e-mail: YAOrlova@mc.msu.ru