

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

01.01.2024 № 01/01-94

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической
медицины» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации,

академик РАН, д.м.н., профессор
Драпкина Оксана Михайловна



«01.01» _____ 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.**

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) преимущественно возникает у людей старшего возраста, однако ИБС может возникнуть и у молодых людей. Наличие факторов риска ИБС не всегда приводит к возникновению заболевания. ИБС может возникнуть и у людей в отсутствии традиционных факторов риска. Фактор фон Виллебранда (ФВ) является ключевым участником процесса адгезии тромбоцитов в условиях высоких скоростей сдвига. Основным лабораторным методом используемый для количественного определения фактора является иммуноферментный анализ (ИФА). Исследования демонстрируют противоречивые результаты в отношении связи уровня ФВ с рано возникшей ИБС.

При этом ИФА не учитывает конформационные изменения ФВ, которые происходят в условиях высоких скоростей сдвига. Все больше появляется данных об устройствах способные оценивать различные этапы гемостаза в условиях высоких скоростей сдвига. Оценка адгезии тромбоцитов, опосредованной ФВ, у пациентов с ранним развитием ИБС до сих пор не проводилась.

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

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертации впервые продемонстрировано, что у пациентов с ранним развитием ИБС по сравнению с пациентами без ИБС выраженность изменения адгезии тромбоцитов после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ в 2,6 раза больше. Результаты исследования показали, что уровень ФВ не влияет на ФВ-опосредованную адгезию тромбоцитов, а также, что прием антиагрегантной терапии не влияет на уровень ФВ. Полученные данные продемонстрировали, 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. В проведенном исследовании прием антиагрегантной терапии не оказывал воздействия на ФВ-опосредованную адгезию тромбоцитов. Выявлено, что выраженность изменения адгезии тромбоцитов $\geq 45\%$ после блокирования взаимодействия их рецепторов GPIIb с ФВ увеличивает вероятность выявления ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов определяется достаточным количеством исследуемого материала: в исследование включено 84 пациента с ранним развитием ИБС и 64 пациента контрольной группы. Работа выполнена с

использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, соответствующих цели и задачам исследования. Для получения результатов были использованы современные методы статистической обработки данных. Полученные данные детально обсуждены.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации детально аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Основные положения выполненного исследования внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ: 2 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 5 в журналах, рецензируемых Scopus.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленное в работе микрофлюидное устройство позволяет оценить адгезию тромбоцитов к различным белковым поверхностям в условиях контролируемого потока в динамике. При необходимости устройство позволяет оценить роль определённого рецептора в адгезии тромбоцита в условиях контролируемого потока. Данная методика может быть применена для исследования механизмов начального этапа тромбообразования у пациентов, например, с ранним развитием ИБС и для анализа эффективности препаратов, блокирующих взаимодействие ФВ с сосудистой стенкой и/или тромбоцитами.

Личный вклад соискателя

Автор проводил отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, опрос и анализ медицинской документации, создание и заполнение

базы данных. Проводил эксперименты с цельной кровью по изучению адгезии тромбоцитов с помощью микрофлюидного устройства. Выполнял статистическую обработку материала, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов на конференциях. Работа Охота С.Д. выполнена на высоком методическом уровне.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Метод определения адгезии тромбоцитов с помощью микрофлюидного устройства может использоваться для выявления лиц, у которых наблюдается увеличение выраженности адгезии тромбоцитов на 45% и более после блокирования взаимодействия рецепторов тромбоцитов GPIb с ФВ. С помощью микрофлюидного устройства возможно выявление лиц с ИБС, у которых несмотря на прием АСК и/или ингибиторов P2Y12 отмечаются высокие показатели ФВ-опосредованной адгезии тромбоцитов. Однако клиническое значение этого феномена нуждается в уточнении. Практическая рекомендация учитывать эту особенность для выявления больных с повышенной вероятностью тромботических осложнений выходит за рамки проведенного изучения.

Заключение

Диссертационная работа Охота Сергея Денисовича «Адгезия тромбоцитов, опосредованная фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором проводится решение актуальной научно-практической задачи – оценка адгезии тромбоцитов, опосредованной фактором фон Виллебранда, у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. Результаты проведенной работы может иметь практическое значение для современной кардиологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Охота Сергея Денисовича 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. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Отзыв о диссертации заслушан, обсуждён и одобрен на совместном заседании отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях и отдела клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 1 от «25» января 2024 г.).

Руководитель отдела фундаментальных
и клинических проблем тромбоза
при неинфекционных заболеваниях
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
(14.00.06 – Кардиология)

Игорь Семенович Явелов
« 31 » января 2024г.

Подпись доктора медицинских наук И.С. Явелова заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Елена Александровна Поддубская

« 31 » января 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)

Адрес: 119991, Москва, Петроверигский переулок, д.10, стр. 3, +7 (495) 212-07-13,
E-mail: gnicpm@gnicpm.ru, сайт: <https://gnicpm.ru/>