



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

08.04.2024

№ 1230/40-23-Р640

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава
России, лауреат премии
Правительства РФ, д.м.н.,
профессор

И.Л. Давыдкин

2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) о научно-практической ценности диссертации Горячей Марины Николаевны «Особенности изменений структурно-функциональных и сывороточных маркеров тромбоцитарной активности при гипербарической оксигенации у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с артериальной гипертонией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) и ассоциированная с ней ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остаются социально-значимыми заболеваниями. В настоящее время доказана важнейшая роль гемостаза, в том числе тромбоцитарного звена, в патогенезе стабильной ИБС. При назначении антиагрегантов или комбинации препаратов этого класса, необходимо предвидеть возможный чрезмерный антитромботический эффект, или, напротив, его недостаточность вследствие возможной

резистентности. При этом необходимость длительного применения медикаментозных препаратов и возможные проблемы комплаенса пациентов определяют необходимость поиска новых эфферентных методов лечения, одним из таких методов является использование гипербарической оксигенации (ГБО). Эффективность и безопасность ГБО у пациентов с кардиальной коморбидной патологией различными исследователями оценивается по-разному, поскольку имеются сведения как о положительном, как и отрицательном воздействии ГБО на состояние данной группы пациентов. На сегодняшний день научные исследования, посвященные функциональной оценке процесса свертывания крови при проведении ГБО немногочисленны, при этом в них никак не учитываются такие факторы, как лекарственная терапия, пол и возраст пациента.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа М.Н. Горячей, поставившей своей целью обосновать необходимость учета особенностей изменения маркеров тромбоцитарной активности для контроля антиагрегантного эффекта при назначении ГБО в комплексной терапии стабильной ИБС, является крайне актуальным исследованием как с научной, так и практической точки зрения.

Структура и содержание работы

Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Работа изложена на 110 страницах компьютерного текста и традиционно состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов инструментальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении раскрыты актуальность, научная значимость, степень разработанности изучаемой проблемы, цель и задачи диссертации,

отражена научная новизна и практическая значимость работы, методология исследования и основные положения, выносимые автором на защиту. Цель исследования конкретна. Задачи сформулированы четко, направлены на решение основных вопросов по обоснованности необходимости учета особенностей изменения маркеров тромбоцитарной активности для контроля антиагрегантного эффекта при назначении гипербарической оксигенации в комплексной терапии стабильной ишемической болезни сердца, ассоциированной с артериальной гипертонией.

В обзоре литературы проведен анализ современной научной литературы по эпидемиологии кардиальной коморбидности, рассмотрены результаты некоторых исследований по особенностям структурно-функциональных маркеров активности тромбоцитарного звена гемостаза при кардиальной патологии, приведены современные данные об эффектах ГБО при данном типе коморбидности.

Подробно описаны материалы и методы исследования. Основу работы составляют материалы клинико-лабораторных исследований пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертонией. У обследуемых групп пациентов изучалось структурно-функциональное звено тромбоцитарного гемостаза до и после проведения 10 дневного курса гипербарической оксигенации.

В третьей главе показано, что у пациентов с коморбидной кардиальной патологией проведение курса ГБО не влияет на число тромбоцитов и их средний объем. Данный эффект не зависел от пола и принимаемой антиагрегантной терапии. Проведенная агрегометрия до начала проведения курса оксигенотерапии у пациентов с кардиальной коморбидностью продемонстрировала наличие нормоагрегации у 74,3% пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Частота гипер- и гипоагрегации составила соответственно 8,6% и 17,1%. Наличие

большого числа пациентов с гипоагрегацией может быть связано с индивидуальной вариабельностью ответа на антиагрегант или межлекарственными взаимодействиями. В группе пациентов без антиагрегантной терапии у большинства также отмечалась нормаагрегация – у 70,0%. Проведенный 10-дневный курс ГБО у пациентов, не принимающих антиагреганты, сопровождался увеличением активности спонтанной агрегации тромбоцитов. При этом почти у 1/4 пациентов со стабильным клиническим течением ИБС на фоне приема антиагреганта отмечалось сохранение спонтанной и 0,1 АДФ-индуцированной гиперагрегации, что свидетельствует о недостаточном эффекте антитромбоцитарной терапии, причиной которого могут быть вариабельность ответа, низкая чувствительность и генетический полиморфизм. У пациентов с исходной гипоагрегацией проведение 10-дневного курса ГБО сопровождалось достоверным увеличением показателей спонтанной агрегации тромбоцитов, не выходящих за пределы референсных значений. Исследование ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов показал, что до курса ГБО мембрана тромбоцитов у всех пациентов характеризовалась отсутствием конформационных изменений. После курса ГБО у пациентов, принимавших антиагреганты, отмечалось повышение модуля Юнга, что свидетельствует о снижении эластических свойств мембраны.

Также были выявлены гендерные особенности: у женщин проведение 10-дневного курса ГБО на фоне антиагрегантной терапии способствовало повышению жесткости мембраны тромбоцитов, в то же время у пациенток, не принимавших антиагрегант, конформаций мембраны не наблюдалось. У пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, находящихся на двойной антиагрегантной терапии отмечен мембранотропный эффект гипербарической оксигенации, который проявляется повышением модуля Юнга снижением эластичности мембраны тромбоцитов. Общее содержание фосфолипазы

А2 в до проведения ГБО в двух группах было сопоставимым, однако после проведения ГБО в группе пациентов, получавших базисную терапию и антиагреганты, показатель уменьшился по сравнению с исходным, в то время как в группе пациентов без антиагрегантов проведение ГБО не вызвало достоверных изменений. В ходе исследования также выявлено достоверное снижение ФЛА2 у мужчин, не принимавших антиагрегантную терапию. Проведение курса ГБО у пациентов, получавших антиагрегантную терапию отмечалось снижением активности фермента почти на 25%, что косвенно свидетельствует о влиянии гипербарического кислорода на фосфолипазную активность, вследствие усиления продукции свободных радикалов при ГБО в ответ на компенсаторное повышение активности антиоксидантной системы. Исследование концентрации фермента ФЛА2 у пациентов с гиперагрегацией показало достоверное ее снижение после лечения ГБО в группе без антиагрегантов. У пациентов с исходной нормальной спонтанной агрегацией, напротив, наблюдался рост показателя. Для достижения максимальной эффективности проводимого лечения разработанная программа ЭВМ по персонализированному подходу к назначению гипербарической оксигенации в комплексной терапии стабильной ИБС, который предполагает оценку исходной тромбогенной активности крови. Приведены клинические примеры. В разделе «Заключение» автор анализирует полученные результаты, сравнивает их с данными известных исследований пациентов по изучаемой теме.

В заключении автор грамотно и лаконично суммирует полученные в ходе рассматриваемого диссертационного исследования данные, подводя результаты проделанной работе. Выводы и практические рекомендации автора диссертации обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная новизна исследования несомненна в том, что установлено, что гипербарическая оксигенация крови, на фоне антиагрегантной терапии вызывает изменения тромбоцитарного звена гемостаза в виде снижения повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

Автором доказано, что характер конформационных изменений мембраны тромбоцитов при действии гипербарического кислорода при стабильной ИБС ассоциирован с функциональной активностью тромбоцитов. На основании полученных результатов исследования получен 1 патент на программу ЭВМ (№ 2021616348).

Автором показано, что применение гипербарической оксигенотерапии у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ сопровождается гендерными различиями структурно-функциональных параметров тромбоцитов в виде повышения жесткости мембраны тромбоцитов и снижения сывороточного содержания фосфолипазы А2 (ФЛА2) у женщин на фоне антиагрегантной терапии.

Показано, что применение ГБО в составе комплексной терапии стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, сопровождается снижением фосфолипазной активности крови при гиперагрегации тромбоцитов.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным объемом материала и клинико-лабораторных данных, применением современных методов исследования, тщательным анализом результатов исследования согласно принципам доказательной медицины с помощью современных методов статистики, статистической достоверностью полученных данных.

Выводы, сделанные диссертантом, полностью соответствуют

поставленным задачам, являются обоснованными и логично вытекают из результатов работы.

Основные положения исследования доложены на международных. Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 18 печатных работах, в том числе 6 публикаций в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций, 3 из которых в журналах с международной системой цитирования Scopus. По результатам работы в соавторстве получен 1 патент на программу ЭВМ (№ 2021616348).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

На основании полученных данных автор продемонстрировал, что при оценке вклада ГБО в антиагрегантный эффект базисной медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, необходимо учитывать особенности влияния гипербарического кислорода на спонтанную агрегацию тромбоцитов в виде снижения активности у пациентов, не принимающих в составе базисной медикаментозной терапии антиагреганты, и ее повышение при гипоагрегации тромбоцитов.

Разработанная автором компьютерная программа способствует оптимизации и персонификации применения ГБО у пациентов с кардиальной коморбидностью, позволяя в будущем добиться более эффективных результатов нелекарственных методов терапии.

Полученные автором результаты имеют важное практическое значение для терапии и рекомендуются для использования в практической деятельности терапевтических отделений, а теоретические положения, сформулированные в диссертации, целесообразно использовать в учебном процессе для студентов и ординаторов.

Автором выявлены факторы, негативно влияющие на динамику показателей тромбоцитарного звена гемостаза, что может заложить основы для дифференцированного и персонализированного подхода к назначению оксигенотерапии.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали важность учета демографических и анамнестических факторов, таких как прием лекарственных препаратов, для безопасного проведения оксигенотерапии у пациентов с коморбидной кардиальной патологией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в терапевтических и физиотерапевтических отделениях и стационарах. Материалы диссертации рекомендуется использовать при проведении семинаров и чтении лекций студентам и клиническим ординаторам по соответствующим разделам терапии. Методические аспекты работы могут использоваться в ходе обучающих циклов усовершенствования врачей-хирургов. Положения диссертации могут быть использованы при обучении студентов и ординаторов медицинских ВУЗов, а также при проведении научных исследований.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль во всех этапах исследования, которые были проведены при непосредственном его участии. Автором был

выполнен анализ научной литературы и результатов клинических и лабораторных исследований, а также проведена статистическая обработка данных с последующей их интерпретацией. Полученный материал был подготовлен автором к публикации и представлен к апробации.

Недостатки в диссертации и автореферате

Имеющиеся в работе единичные стилистические и орфографические погрешности не влияют на общую положительную оценку диссертации. Указанные недостатки не носят принципиального характера.

Заключение

Диссертация Марины Николаевны Горячей на тему «Особенности изменений структурно-функциональных и сывороточных маркеров тромбоцитарной активности при гипербарической оксигенации у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с артериальной гипертонией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по оценке влияния курса гипербарической оксигенации у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с артериальной гипертонией на структурно-функциональные и сывороточные маркеры тромбоцитарной активности.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости, обоснованности положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Горячая Марина Николаевна заслуживает присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и единогласно одобрен на заседании кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 15 от 27 марта 2024 г.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заведующий кафедрой внутренних болезней,
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.00.06 – Кардиология), доцент



Губарева Ирина Валерьевна

Подпись д.м.н., доцента Губаревой Ирины Валерьевны

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Вячеславовна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Сайт: <https://samsmu.ru/>

Телефон приемная ректора +7 (846) 374-10-01. Адрес электронной почты: info@samsmu.ru