

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Петровой Ольги Владимировны на тему «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания в большинстве развитых стран, включая Россию, опережают все остальные по уровню последующей инвалидизации и потери трудоспособности, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место.

С внедрением современных высокотехнологических методов диагностики в кардиохирургическую практику пришло решение многих ранее неразрешимых проблем в лечении больных с ишемической болезнью сердца, врожденными и приобретенными пороками сердца. Несмотря на достигнутые успехи, значимой проблемой в кардиохирургической практике остается развитие ранних послеоперационных осложнений, что обусловлено, в частности, необходимостью разработки подходов для их диагностики и прогнозирования.

В настоящее время изучаются молекулярные показатели прогнозирования и диагностики осложнений у пациентов после операций на сердце, однако приводимые результаты исследований зачастую неоднозначны, вследствие чего их использование в клинической практике может привести к неправильной оценке риска осложнений у пациентов с ССЗ. Это также обусловлено разнообразием форм ССЗ и влиянием сопутствующей

патологии (сахарного диабета, артериальной гипертензии и т.д.) на течение основного заболевания.

Исходя из этого, диссертация Ольги Владимировны Петровой, посвященная выявлению предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных, является актуальным исследованием.

Степень достоверности и новизна результатов исследования

Диссертационная работа выполнена с применением комплекса биохимических методов и тщательным формированием групп по числу обследуемых, применением статистической обработки с помощью компьютерных программ STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Office Excel 2016, что обеспечило достоверность результатов работы, выводов и рекомендаций.

Новизна исследования основана на установлении дооперационных уровней аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с осложненными формами ИБС (с постинфарктной аневризмой левого желудочка, ишемической митральной недостаточностью), являющихся статистически значимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в раннем послеоперационном периоде.

Кроме того, выявлено прогностическое значение уровня ферритина в комплексе с Ил-6 и hsCRP как предикторов развития пневмонии в послеоперационном периоде у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца.

Впервые изучено значение показателей гемостаза в оценке эффективности и безопасности использования современного антикоагулянта - фондапаринукса натрия у детей с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) II типа после коррекции врожденных пороков сердца.

Новизна полученных результатов подтверждена 5-ю патентами.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений диссертации О.В. Петровой, выводов и практических рекомендаций аргументированы достаточным количеством результатов исследования.

Выносимые на защиту положения и выводы соответствуют полученным результатам, свидетельствуют о достижении цели и решении заявленных в работе задач. Степень обоснованности научных положений обусловлена разнообразием методов, использованных автором.

Практические рекомендации носят конкретный характер и намечают пути их реализации.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты исследования способствуют расширению представлений о значимости ряда биохимических показателей в прогнозировании послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных, что создает теоретическую основу для разработки способов лабораторного мониторинга состояния больного в течение процесса лечения. Кроме того, получены экспериментальные данные о возможности использования новых синтетических антикоагулянтов на примере ДНК аптамера ингибитора тромбина.

Практическая значимость исследования заключается в выявлении информативных показателей для разработки оценки зависимости послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных с учетом таких факторов как выраженность воспаления, изменения в системе свертывания крови, иммунопатология, сахарный диабет 2 типа.

Внедрение результатов проведенных исследований

Автором диссертации разработаны методические рекомендации и учебное пособие, которые используются в учебном процессе на кафедрах биологической химии и клинической лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ и в лечебном процессе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ (г. Астрахань).

Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации

Диссертация Петровой О.В. представляет собой законченное исследование, изложенное на 274 страницах, имеет общепринятую структуру и порядок изложения материала: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, аналитической главы обоснования выбора молекулярных предикторов и формирования группы высокоинформативных предикторов развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников (383 публикации, из которых 216 отечественных и 167 иностранных). Работа иллюстрирована 54 таблицами и 42 рисунками.

Введение содержит сведения об актуальности темы, степени ее разработанности, обоснование поставленной цели и задач исследования, информацию об апробации диссертации и другие характеристики выполненного исследования.

В **литературном обзоре** (33 стр.) на основании анализа литературных данных представлены основные послеоперационные осложнения у кардиохирургических больных, а также достоинства и недостатки клинико-инструментальных методов, используемых для прогнозирования осложнений патологических процессов, включая ранние послеоперационные осложнения у кардиохирургических больных.

В главе «**Материалы и методы**» автором приводится информация об использовании методов исследования, включая программы для компьютерного моделирования и статистической обработки полученных результатов. Приводится информация о контингенте обследованных больных с ССЗ и об объектах исследования.

Излагая **результаты собственных исследований**, диссертант сопоставляет изменения биохимических показателей с развитием послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

В 3-ей главе по изучению NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности представлена новая информация об особенностях изменения уровня NT-proBNP у больных с осложненной формой ИБС.

4-я глава содержит информацию по оценке HbA_{1c} как предиктивного маркера ранних послеоперационных осложнений у пациентов с коморбидной формой ИБС с СД.

5-я глава представлена сведениями о значении группы маркеров воспаления (Ил-6, hsCRP, ферритин) как предикторов послеоперационных осложнений при инфекционном эндокардите, хронической ревматической болезни сердца, а также ишемической болезни сердца на фоне инфекции COVID-19.

В 6-й главе определены информативные показатели гемостаза у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа после коррекции врожденного порока сердца при терапии фондапаринуксом натрия: повышение тромбоцитов и активности антитромбина III, снижение фибриномера и Д-димера.

Анализ и обсуждение результатов приведены **в заключении** (18 стр.)

Замечания по оформлению диссертации:

В целом диссертационная работа имеет завершённый характер, полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Тем не менее, в работе имеются некоторые недочёты, а именно:

1. К сожалению, присутствуют отдельные стилистические неточности и невыверенные опечатки;
2. Имеется техническая ошибка: «Исследования проводились в период с 2009 по 2019 год», хотя последняя публикация представлена 2021-ым годом;
3. Не представлено убедительное обоснование использования в качестве обследуемого контингента не только взрослых, но и детей с ССЗ;
4. На рисунках, включая графики с динамикой изменений биохимических параметров не представлены 95%-ные доверительные интервалы;
5. Автор использует избыточное количество аббревиатур, которыми перегружены даже выводы, причем многие сокращения не являются общепринятыми, а некоторые (например, СВО) отсутствуют в списке сокращений;
6. В литобзоре не отмечены работы, которые было бы уместно использовать при обсуждении результатов, например, Каминный А.И. и др. «Связь процессов свободнорадикального окисления липидов с эффективностью коронарной ангиопластики у больных ишемической болезнью сердца», Бюлл. экспер. биол.мед., 2007; 144(11):503-506 (работа выполнена в НМИЦ кардиологии МЗ РФ и вполне доступна); P. Vukicevic et al., “New Markers of Platelet Activation and Reactivity and Oxidative Stress Parameters in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting”; Oxid Med Cell Longev. ; 2021: 10. 8915253, doi: 10.1155/2021/8915253; A. Weymann et al. “Haematological indices as predictors grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis of

atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass”; Kardiologia Polska 2018; 76, 1: 107–118; DOI: 5603/KP.a2017.0179 ;

7. В литобзоре не приведены данные о роли активных форм кислорода в молекулярных механизмах воспаления и о влиянии сопутствующего окислительного стресса на развитие повреждений сосудов, что, по моему мнению, имеет прямое отношение к теме диссертации;
8. Полагаю, что для представления докторской диссертации по специальности «Биохимия» при публикации результатов уместно было бы отдавать приоритет биохимическим журналам, а не изданиям чисто клинического профиля (например, «Астраханский медицинский журнал»).

Тем не менее, высказанные замечания не умаляют достижений диссертанта, выполнившего объемное и важное в практическом отношении исследование.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 22 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 8 из них в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, получено 5 патентов.

Материалы работы были неоднократно представлены на конференциях в России и за рубежом.

Автореферат достаточно полно отражает основные результаты и положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Петровой Ольги Владимировны «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном

периоде у кардиохирургических больных» по актуальности темы, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник Отдела
биохимии свободнорадикальных процессов
Научно-исследовательского института
клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
им. акад. Е.И.Чазова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

Тихазе Алла Карловна

121552. г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15А,
e-mail: gendirector.cardio@gmail.com тел: 7(495)414-61-07

Подпись профессора А.К.Тихазе заверено

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ
им. акад. Е.И.Чазова
доктор медицинских наук



А.А. Скворцов

11.04.2022

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Петровой Ольги Владимировны на тему «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, т. (861)262-50-18).

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учё- ная степень в соответствии с действующей Номенкла- турой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специаль- ности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отрас- лей; соответствующе- го периода; отрас- лей и сфер деятель- ности)
1	Тихазе Алла Карловна	1946, РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, главный научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикаль- ных процессов Научно-исследо- вательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова	Доктор медицинских наук, 03.01.04 – Биохимия 14.01.05 - Кардиология	профессор	03.01.04 - Биохимия

<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Длина теломеров как биомаркеров риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца / Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Хеймец Г.И., Дорошук А.Д., Смирнова М.Д., Чазова И.Е. // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 1. С. 20-24. 2. Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары / Осяева М.К., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Хеймец Г.И., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 4. С. 421-426. 3. Кинетика элиминирования карбонил-модифицированных липопротеинов низкой плотности из кровотока / Тихазе А.К., Домогацкий С.П., Ланкин В.З. // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66. № 6. С. 437-443. 1. 4. Показатель, характеризующий карбонил-зависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса ишемической болезни сердца / Тихазе А.К., Косач В.Я., Ланкин В.З., Панферова А.А., Смирнова М.Д. // Кардиология. 2020. Т. 60. № 5. С. 57-61. 5. Снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности ингибитором PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца / Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., Чазова И.Е. // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 9. С. 27-30. 6. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / Ланкин В.З., Тихазе А.К. // Кардиология. 2016. Т. 56. № 12. С. 97-105. 					
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень ВАК РФ.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Способ оценки эффективности лекарственной терапии ишемической болезни сердца по показателям карбонил-зависимой модификации эритроцитарной супероксиддисмутазы / Тихазе А.К., Косач В.Я., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Панферова 					

	<p>А.А., Смирнова М.Д. // Патент на изобретение 2728784 С1, 31.07.2020. Заявка № 2020102750 от 23.01.2020.</p> <p>2. Окислительный и карбонильный стресс в этиологии и патогенезе сахарного диабета / Ланкин В.З., Тихазе А.К. // Кардиологический вестник. 2020. Т. 15. № 5. С. 10.</p> <p>3. Влияние окислительного и карбонильного стресса на модификацию белков и деградацию ДНК при сахарном диабете / Дорощук Н.А., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. // Евразийский кардиологический журнал. 2019. № 51. С. 104.</p> <p>4. Способ определения предрасположенности к развитию осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы при экстремальных изменениях климатических условий / Ланкин В.З., Тихазе А.К., Осяева М.К., Свирида О.Н., Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. // Патент на изобретение RU 2684286 С1, 05.04.2019. Заявка № 2018136943 от 19.10.2018.</p> <p>5. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС / Дорощук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Медникова Т.К., Постнов А.Ю., Кухарчук В.В. // Кардиологический вестник. 2017. Т. 12. № 1. С. 32-37.</p> <p>6. Окислительный стресс и укорочение теломеров в лейкоцитах крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа / Дорощук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Одинокова О.А., Коновалова Г.Г., Постнов А.Ю. // Кардиологический вестник. 2016. Т. 11. № 2. С. 56-60.</p>
в) Общее число ссылок на публикации.	2826
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях.	47
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности.	

е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях.	

Официальный оппонент: главный научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикальных процессов Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад.Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Подпись профессора А.К.Тихазе заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ
им. акад. Е.И.Чазова
доктор медицинских наук



А.А. Скворцов

А. К. Тихазе

10.02.2022