

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Гильманова Александра Жановича на диссертацию 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, 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

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность проведенного диссертационного исследования определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) из-за широкой распространённости и значительной смертности остаются серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире. На фоне новой коронавирусной инфекции наблюдается дальнейший рост заболеваемости и смертности от них. Развитие кардиохирургии существенно улучшило качество жизни пациентов с ССЗ, однако значимой проблемой остается высокая частота развития послеоперационных сердечно-сосудистых, инфекционных, тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных.

В мире проведено большое количество исследований по поиску и оценке значимости молекулярных предикторов послеоперационных осложнений у больных с ССЗ, но результаты таких исследований очень неоднозначны. Их необдуманное использование в клинической практике может привести к неправильной оценке риска осложнений у пациентов. Необходима персонализация и детализация биохимических показателей риска с учетом всех факторов: выраженности сердечно-сосудистой патологии, тяжести сердечной недостаточности и недостаточности кровообращения, возраста, пола, сопутствующей патологии и т.д. Кроме того, общепринятые клинико-инструментальные методы исследования у таких пациентов не всегда позволяют адекватно и своевременно оценить риск развития послеоперационных осложнений. В связи с этим диссертация О.В. Петровой, посвященная поиску и оценке молекулярных предикторов и индикаторов осложнений у кардиохирургических больных, является своевременным, актуальным и перспективным исследованием, соответствующим новым тенденциям в развитии клинической биохимии, клинической лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии и предиктивной медицины в целом.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Автором выполнено объемное исследование с определением молекулярных показателей различных звеньев патогенеза осложнений у пациентов с ССЗ. Достоверность полученных результатов обеспечивается адекватным дизайном исследования и корректным формированием групп обследуемых по верифицированному диагнозу. Работа выполнена на большом клиническом материале: обследовано 630 пациентов с ССЗ и 1440 лиц разного возраста и пола из референтной группы, включавшей группу контроля (40 человек). Формирование групп пациентов определялось задачами работы. Автором использованы адекватные задачам современные методы исследования, в том числе высокотехнологичные, в связи с чем результаты и выводы можно считать обоснованными. Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных прикладных программ, используемых в медицине. Хотелось бы уточнить, проводил ли автор проверку правильности распределения всех исходных данных, поскольку почти по всем показателям вычислялись показатели только параметрической статистики ( $M \pm m$ , критерий Стьюдента).

Научная новизна исследования подтверждена пятью патентами, которые посвящены оценке течения послеоперационного периода, прогнозированию сердечно-сосудистых осложнений и их исходов, а также оценки эффективности их лечения у пациентов. Таким образом, достоверность и новизна результатов исследования, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывает.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Основные научные положения диссертации обоснованы компетентностью автора в изучаемых вопросах, хорошим знанием объектов исследований и грамотным анализом полученных материалов с опорой на современные литературные данные. Выбор молекулярных объектов исследования был обусловлен их значением или ролью в развитии основных послеоперационных патологических процессов – сердечно-сосудистой недостаточности, воспаления и инфекции, тромбозов и кровотечений.

В рамках диссертационной работы у пациентов с ССЗ и лиц контрольной группы выполнено более 12 тысяч лабораторных исследований молекулярных маркеров различных видов патологии (NT-proBNP, Ил-6, hsCRP, ферритин, гликированный гемоглобин, фибрин-мономер, Д-димер, антитромбин III, анти-Ха, АЧТВ, Фг, количество лейкоцитов и тромбоцитов). В качестве биологического материала использовалась венозная кровь, сыворотка и плазма крови пациентов с ССЗ и здоровых лиц, которую

получали, обрабатывали и хранили в соответствии со стандартами преаналитического этапа. В дизайне исследования обращает на себя внимание использование современных объективных аналитических методов (электрохемилюминесцентный и иммунотурбидиметрический анализ, хромогенный и клоттинговый методы, кондуктометрический анализ и т.д.), которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Полученные данные статистически обработаны с вычислением достоверности различий, применением корреляционного анализа, построением ROC-кривых и определением пороговых (рубежных) значений. В связи с этим достоверность результатов лабораторных исследований у пациентов с ССЗ, а также выводов и рекомендаций, сформулированных на их основе, не вызывает сомнений.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования**

Научная значимость результатов исследования О.В. Петровой состоит в расширении представлений о роли (значимости) ряда веществ, используемых в качестве молекулярных маркеров патологии, в патогенезе, диагностике и прогнозировании развития осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств, что имеет важное значение не только для клинической биохимии, но и для сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии в целом. Практическая значимость работы заключается в доказательстве важности дооперационного определения молекулярных предикторов осложнений и выведения их пороговых значений для прогнозирования и диагностики ранних послеоперационных осложнений, формирования групп риска среди пациентов и своевременного проведения лечебных и профилактических мероприятий.

Впервые показано, что определенный дооперационный уровень NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС является значимым прогностическим предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Уточнен дооперационный уровень HbA1c, имеющий прогностическое значение у больных ИБС и сахарного диабета 2 типа в отношении развития инфекционно-воспалительных осложнений после кардиохирургии. Получены новые данные о прогностическом и диагностическом значении ферритина, интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка у кардиохирургических больных, определены их пороговые уровни по риску развития послеоперационных воспалительных осложнений – пневмонии и экссудативного перикардита.

Впервые проведена оценка эффекта альтернативного гепарину антикоагулянта фондапаринукса натрия и его общего влияния на тромбоцитарное звено у детей с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа, развивающейся в 1-5% случаев после кардиохирургических операций и чаще сопровождающейся тромбозами; показана перспективность и безопасность его применения при указанной патологии. В отдельной серии экспериментов на животных оценено влияние на показатели гемостаза синтетического антикоагулянта ДНК-аптамера ингибитора тромбина, который показал сравнимые с фондапаринуксом результаты и может считаться перспективным в плане дальнейшего изучения (определение эффективных и безопасных доз, выраженности основного и побочных эффектов и др.) и возможного использования в медицинской практике.

На основе полученных данных автору удалось разработать способы и алгоритмы прогнозирования развития осложнений, ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде, оценки эффективности и безопасности проводимой терапии; на ряд из них получены патенты РФ.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах биологической химии и КЛД, сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, а также в лечебной работе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань).

#### **Рекомендации по использованию результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования О.В. Петровой рекомендуются к использованию в следующих сферах науки и практики:

- фундаментальной и клинической биохимии - при планировании и проведении работ в области изучения молекулярных механизмов патологических процессов;
- сердечно-сосудистой хирургии - для определения оценки тяжести течения и исхода хирургического лечения сердечно-сосудистой патологии, тактики ведения пациентов с осложненными формами ИБС, прогнозирования развития послеоперационных сердечно-сосудистых и инфекционно-воспалительных осложнений и оценки эффективности проводимой терапии;
- клинической лабораторной диагностики - для разработки алгоритмов отбора пациентов на хирургическое вмешательство и оценки риска послеоперационных осложнений, ведения пациентов в послеоперационном периоде, оценки эффективности и безопасности терапии и исхода лечения пациентов;

- клинической фармакологии - для оценки эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии, тестирования лекарственных препаратов-кандидатов, влияющих на коагуляционный потенциал крови, прогнозирования и диагностики нежелательных или побочных эффектов;
- в программах высшего и дополнительного профессионального образования по дисциплинам: клиническая биохимия, клиническая лабораторная диагностика, сердечно-сосудистая хирургия, кардиология, клиническая фармакология, анестезиология и реанимация.

### **Степень завершенности в целом и качество оформления диссертации**

Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав описания полученных результатов и их обсуждения, главы с обоснованием выбора и оценкой информативности молекулярных предикторов развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает 383 источника, из них 216 отечественных и 167 иностранных. Работа иллюстрирована многочисленными рисунками и таблицами, отражающими результаты исследования.

Во введении представлены актуальность, цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость, охарактеризованы апробация полученных результатов и личный вклад соискателя в работу.

В обзоре литературы приводится достаточно подробное описание основных осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных (сердечно-сосудистая недостаточность, инфекция, тромбозы и кровотечения). Освещены причины и частота их развития, значение инструментальных методик, а также специфических биохимических показателей в диагностике и прогнозировании осложнений. В целом обзор представляет краткие справочные данные по многим показателям, изложен на 30 страницах текста и читается с интересом.

Вторая глава содержит характеристику групп пациентов с ССЗ и референтной группы, подробное описание объектов, методов исследования на автоанализаторах (иммунохимических, гематологических), референтных интервалов показателей, а также статистических методов обработки данных. Обращают на себя внимание значительное количество обследованных лиц (2070) и их четкое распределение по группам, а также

большой объем проведенных лабораторных исследований (более 12000 тестов, в том числе более 1000 по каждому из основных молекулярных маркеров), что не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов.

В 3-6-й главах представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Результатам определения и трактовке показателей NT-proBNP в различные сроки после кардиохирургии у пациентов с ИБС и ее осложнениями посвящены 28 страниц диссертации, показателю гликированного гемоглобина – 11 стр., молекулярным маркерам воспалительного ответа (ферритин, ИЛ-6, СРБ) – 45 стр., параметрам гемостаза при ГИТ II типа и коррекции их сдвигов с применением НФГ и фондапаринукса – 22 стр., эксперименту по оценке биологической активности синтетического антикоагулянта – ДНК аптамера ингибитора тромбина Re31 в сравнении с фондапаринуксом – 6 стр. Представленные данные и их обсуждение демонстрируют хороший исследовательский и аналитический потенциал соискателя. Несмотря на обилие сведений, эти главы читаются легко и с интересом.

В седьмой главе с патогенетической точки зрения автором обосновывается выбор молекулярных предикторов осложнений в связи с их ролью в патологических процессах и/или возможностью отражать процессы репарации либо прогрессирования патологии. На основании полученных результатов сформирован перечень высокоинформативных показателей (предикторов) ранних осложнений у кардиохирургических больных с указанием пороговых значений, отражающих прогноз развития осложнений и, соответственно, необходимость принятия дополнительных лечебных и профилактических мер. Этот список, являющийся реализацией цели исследования, можно считать реальным результатом работы, напрямую ориентированным на использование в медицинской практике.

В главе «Заключение» вкратце обобщаются результаты проведенной работы и трактовки результатов, которые полностью вытекают из проведенных исследований. Автор хорошо владеет изучаемой проблематикой и научной методологией, что позволило ему аналитически подойти к интерпретации полученных данных. Изложение характеризуется четкостью, логичностью и корректностью представления материала.

Работа написана в академическом стиле и, в целом, имеет законченный характер: поставленные задачи выполнены, полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации следуют из результатов работы и полностью им соответствуют. Некоторые орфографические неточности, стилистические погрешности (в частности, в формулировке вывода б) и

отсутствие вывода, прямо соответствующего 7-й задаче исследования (информация распределена по другим выводам), не носят принципиального характера и не влияют на общее положительное впечатление от работы. Автореферат соответствует материалам диссертации и отражает ее основные положения.

В ходе знакомства с диссертацией возник ряд вопросов дискуссионного характера, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Допустимо ли сравнение среднеарифметических значений показателя NT-proBNP в группах пациентов с очень большим разбросом данных (максимум и минимум отличаются в 8-12 раз)? Существуют ли иные способы оценки достоверности различий, применимые в данных условиях?

2. Могут ли обнаруженные корреляционные зависимости служить доказательством патогенетической связи между параметрами и процессами?

3. Какова возможная патогенетическая роль ферритина, ИЛ-6 и СРБ в развитии послеоперационных воспалительных осложнений у больных ИБС? Почему в проведенном исследовании определялся уровень именно hs-СРБ, а не обычного СРБ? Исследовался ли уровень прокальцитонина при диагностике и прогнозировании развития пневмонии?

4. Почему в обследованной группе пациентов с послеоперационной ГИТ II типа были только дети? Развивалась ли ГИТ у взрослых, имела ли она у них другое течение?

5. Возможно ли использование ДНК аптамера ингибитора тромбина в качестве антикоагулянта у пациентов с риском развития тромбозных осложнений?

### **Полнота опубликования основных результатов исследования**

Результаты проведенного исследования были представлены на региональных, Всероссийских и международных конференциях, конгрессах и съездах более чем за 10-летний период. По материалам диссертации опубликована 51 работа, в том числе 27 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованные ВАК, в том числе 8 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и WoS. Получено 5 патентов РФ, разработаны методические рекомендации и учебное пособие.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Петровой Ольги Владимировны «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных» является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной

актуальной проблеме диагностики и прогнозирования послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения по формированию групп патогенетически обоснованных молекулярных показателей ранних послеоперационных осложнений у пациентов для оптимизации тактики лечения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение для медицины.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, обоснованности выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой лабораторной диагностики  
Института дополнительного профессионального  
образования федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Башкирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

(специальность 03.01.04 – биохимия)

Гильманов Александр Жанович

450008, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, улица Ленина, 3,  
тел.: +7(927)2375582;  
e-mail: alex\_gilm@mail.ru

13.04.2022 г.



## 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 к защите 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 М. Седина, 4, т. 8 (861) 2625018).

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенкла- турой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответ- ствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Гильманов Александр Жанович	1961, РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа; заведующий кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования	Доктор медицинских наук, 1.5.4 Биохимия	профессор	1.5.4 Биохимия (медицинские науки)

<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а такж в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia / Ivanov A.M., Gil'manov A.Zh., Malyutina N.N., Khovaeva Ya.B., Nenasheva O.Yu., El'kin G.I., Sosnin D.Yu. // Health Risk Analysis. -2020. -N 4. P.136-145.</li> <li>2. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography / Zagidullin N.S., Dunayeva A.R., Zagidullin S.Z., Plechev V.V., Gilmanov A.Z., Er F., Pavlov V.N. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. -2017. -Vol. 65. -N 3. P. 299-307.</li> </ol>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Динамика гематологических показателей у пациентов с бессимптомным легким течением инфекции COVID-19 / Исмагилов Р.Р., Билалов Ф.С., Ахмадуллина Ю.А., Ситдикова М.Н., Гильманов А.Ж. // Медицинский алфавит. -2021. -№ 13. -С. 25-30.</li> <li>2. Характеристические кривые и критерий критической разницы в оценке информативности маркеров почечного повреждения при литотрипсии / Исхакова Р.С., Гильманов А.Ж. // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. -2020. -Т. 9. № 4. -С.593-597.</li> <li>3. Оценка диагностической эффективности лабораторных тестов почечного повреждения при дистанционной литотрипсии / Исхакова Р.С., Исхаков И.Р., Алексеев А.В., Гильманов А.Ж. // Медицинский вестник Башкортостана. -2019.- Т. 14. -№ 1 (79). -С.15-18.</li> <li>4. Лабораторные показатели у амбулаторных гериатрических пациентов после кардиоваскулярных вмешательств / Арсланова А.С., Саяхова Р.М., Куреленкова М.Е., Гильманов А.Ж., Михайлова А.Н., Билалов Ф.С., Ахмадуллина Ю.А. // Лабораторная служба. -2018, Т. 7. -№ 3-2. -С. 71.</li> </ol>

	<p>5. Лабораторный мониторинг состояния пожилых амбулаторных пациентов после оперативной реваскуляризации миокарда / Салыхова Р.М., Бакирова А.С., Куреленкова М.Е., Ахмадуллина Ю.А., Михайлова А.Н., Гильманов А.Ж. // Клиническая лабораторная диагностика. -2016. -Т. 61. -№ 9. -С.598-599.</p> <p>6. Концентрация атриального натрийуретического пептида 1-28 и активность ренина в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Старостина В.И., Гильманов А.Ж., Зарипова Р.М., Валиева Т.А. // -Медицинский алфавит. -2016. -Т. 1. № 3 (266). -С.12-15.</p>
в) Общее число ссылок на публикации в РИНЦ	722
г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях	Современные лабораторные маркеры активности воспалительного процесса // V международный конгресс КАМЛД «Современная лабораторная медицина: инновационные технологии лабораторного анализа и новые возможности их клинического применения в Казахстане». 14-15 апреля 2017 г., Алматы, Казахстан
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности (указать выходные данные, тираж)	
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)	

Официальный оппонент: зав. кафедрой лабораторной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Исх. № \_\_\_\_\_  
 Подпись: *А.М. Гильманов*

Гильманов А.Ж.

17.03.2022

Секретарю:  
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ  
 Минздрава России \_\_\_\_\_