

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор


Ю. С. Полушин


11 марта 2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Петровой Ольги Владимировны на тему: «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы исследования

Поиск и внедрение высокоинформативных предикторов развития хронических и тяжелых заболеваний является характерной областью современной медицины. В научных исследованиях и практическом здравоохранении особое значение имеют белковые и молекулярно-генетические маркеры.

Актуальность настоящего исследования молекулярных маркеров подтверждается также выбранным автором разделом медицины. Несмотря на высокий уровень развития кардиохирургии и смежных с ней специальностей, остается высокой частота развития ранних послеоперационных осложнений у больных с сердечно-сосудистыми

заболеваниями, достигающая 30% от общего количества выполненных операций. А клинические и инструментальные методы не всегда позволяют объективно оценить риск развития послеоперационных осложнений за счет превалирования признаков сердечной недостаточности и наличия сопутствующей патологии.

В последнее время значительно расширился список работ по изучению маркеров нарушения метаболического процесса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с послеоперационными осложнениями. Среди заслуживающих особое внимание аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как предиктор ИБС и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) и маркеры воспалительного ответа. Безусловно, что эти работы не охватывают всего разнообразия сердечно-сосудистых заболеваний, есть необходимость в персонализации и детализации пороговых уровней некоторых молекулярных предикторов риска развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов.

В литературе нет данных о возможности использования показателей гемостаза для оценки эффективности и безопасности использования синтетических антикоагулянтов для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II типа), механизм развития, диагностика и тактика, лечения которой описаны в последние годы.

Пандемия COVID-19 также диктует также необходимость изучения влияния этой инфекции на все хронические заболевания, в том числе и сердечно-сосудистые во всем их разнообразии.

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что диссертационная работа Петровой О.В. является, несомненно, актуальным исследованием, направленным на формирование группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей - предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе новыми являются данные о значении дооперационных уровней аминотерминального фрагмента про-мозгового

натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) у больных с осложненными формами ИБС (ИБС и постинфарктная аневризма левого желудочка, ИБС и ишемическая митральная недостаточность). Показано, что дооперационный уровень NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС является статистически значимым прогностическим предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде, что способствовало созданию двух патентов: патент № 2642600 от 27.08.2019 г. «Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с постинфарктной аневризмой левого желудочка»; патент на изобретение РФ № 2712629 от 27.08.2019 г. «Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с ишемической митральной недостаточностью». А также разработан алгоритм отбора пациентов с осложненной формой ИБС на хирургическое вмешательство.

В работе уточнено значение дооперационных уровней гликированного гемоглобина у больных ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Установлено, что дооперационный уровень гликированного гемоглобина у больных ИБС и СД 2 типа является статистически значимым предиктором развития инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. На основании полученных данных автором разработан алгоритм ведения пациентов с ИБС и СД 2 типа в раннем послеоперационном периоде.

Получены оригинальные данные о прогностическом и диагностическом значении ферритина (Ф) в комплексе с интерлейкином-6 (Ил-6) и высокочувствительным С-реактивным белком (hsCRP) у кардиохирургических больных. Было показано, что ферритин и высокочувствительный С-реактивный белок являются статистически значимыми прогностическими и диагностическими предикторами развития экссудативного перикардита в раннем послеоперационном периоде у пациентов с подострым инфекционным эндокардитом. Было установлено, что интерлейкин-6, высокочувствительный С-реактивный белок и ферритин являются статистически значимыми диагностическими предикторами развития пневмонии в послеоперационном периоде у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца, что подтверждено патентом № 2642600 от 20.01.2017 г. «Способ оценки течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца». Было выявлено, что у пациентов с ИБС и ишемической

митральной недостаточностью интелейкин-6 и высокочувствительный С-реактивный белок являются статистически значимыми прогностическими предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Впервые изучено значение показателей гемостаза (количество тромбоцитов, активность антитромбина III, Д-димер, фибрин-мономера) в оценке эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия у детей с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) II типа после коррекции врожденных пороков сердца. Показано, что на фоне фондапаринукса натрия у детей ГИТ II типа наблюдалось повышение количества тромбоцитов в периферической крови, активности антитромбина III, снижения маркеров тромбинемии (Д-димера и фибрин-мономера), оформлен алгоритм и патент № 2587752 от 28.01.2015 г. «Способ оценки эффективности лечения кардиохирургических больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа». Кроме того, было выявлено, что повышение количества тромбоцитов в периферической крови, активности антитромбина III, снижение маркеров тромбинемии статистически значимо коррелировало с тяжестью состояния пациентов с ГИТ II типа после коррекции ВПС и исходом заболевания. На основании полученных данных оформлен патент № 2626674 от 26.04.2016 г. «Способ прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля».

Впервые было предпринято сравнительное изучение в эксперименте влияния синтетических антикоагулянтов – фондапаринукса натрия и ДНК аптамера ингибитора тромбина Re 31 – на характеристики тромбоцитов крыс в условиях гипоксии. Изучение позволило выявить, что при использовании фондапаринукса натрия, в отличие от ДНК аптамера ингибитора тромбина Re 31, отмечалось снижения количества тромбоцитов, которое одновременно сопровождалось увеличением числа крупных тромбоцитов в крови, что свидетельствовало о риске развития тромбоэмболических осложнений.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Работа выполнена с использованием целевых и интегративных междисциплинарных подходов (биохимия, клиническая биохимия, клиническая лабораторная диагностика, сердечно-сосудистая хирургия,

профилактическая медицина в части предупреждений развития осложнений), что соответствует основным методологическим принципам: комплексность, целостность, объективность, достоверность.

В поэтапном выполнении исследования использованы биохимические, иммунологические, морфологические методы исследования. Среди определяемых лабораторных показателей были как обязательные по клиническому протоколу, так и дополнительные, имеющие отношение к поисковой части исследования. Также в работе имеет место статистическая методология или изучение количественных закономерностей, методы которой необходимы для статистического наблюдения, группировки и анализа полученных результатов.

Научные положения и практические рекомендации четко аргументированы и достоверны. Выводы диссертации полностью соответствуют объему проделанной работы и отражают сущность исследования.

По материалам диссертационной работы издана 51 публикация, в том числе 27 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданий, приравненных к ним, в том числе 8 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и WoS, и 5 патентов РФ. Разработаны методические рекомендации и учебное пособие.

Опубликованные работы отражают основные положения диссертационного исследования. Автореферат соответствует тексту диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертации

Работ по изучению значения биохимических, коагулологических и гематологических показателей крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, являющимися основной причиной смертности населения Российской Федерации, большое количество.

Однако наиболее значимы те, в которых подход к практическим рекомендациям основан на глубокой теоретической проработке. К таким

работам относится диссертационное исследование Петровой Ольги Владимировны.

Научная значимость работы основана на патобиохимическом механизме развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных (или молекулярном патогенезе развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных). Это имеет важное значение для формирования группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей - предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения. Кроме того, полученные результаты исследования Петровой О.В. дополнили теоретические сведения по зависимости уровня NT-proBNP, гликированного гемоглобина, маркеров воспалительного ответа и показателей гемостаза от механизма развития патологического процесса, приводящего к послеоперационным осложнениям у кардиохирургических больных.

Диссертационное исследование носит выраженную практическую направленность:

1. Определение пороговых значений NT-proBNP у пациентов с осложнённой формой ИБС позволило разработать способы прогнозирования развития послеоперационных ССО и алгоритм отбора пациентов на оперативное вмешательство.

2. Установлено значение HbA_{1c} для выявления высокого риска развития послеоперационных инфекций у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Разработан алгоритм ведения таких пациентов в раннем послеоперационном периоде.

3. Комплексное изучение Φ , Ил-6 и hsCRP у пациентов, оперированных по поводу ИЭ, ХРБС и ИБС с ИМН, показало высокую эффективность использования маркеров воспаления в прогнозировании неблагоприятного исхода хирургического лечения ИБС и ИМН за счет контроля нескольких звеньев ответа организма больного на воспаление. На основании полученных данных разработан способ оценки течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу ХРБС. Установлено, что определение Φ , Ил-6 и hsCRP у кардиохирургических больных позволяет выявить пациентов с риском развития экссудативного перикардита и пневмонии, в то время как клинично-инструментальные методы исследования при данной патологии малоинформативны.

4. По показателям гемостаза (количество тромбоцитов, анти-Ха активность, антитромбин III, фибрин-мономер и Д-димер) дана оценка эффективности и безопасности использования синтетического антикоагулянта - фондапаринукса натрия у пациентов с ГИТ II типа после коррекции врожденного порока сердца. Полученные результаты исследования дали основание разработать способы прогнозирования неблагоприятного исхода и оценки эффективности и безопасности лечения ГИТ II типа у кардиохирургических больных.

5. Получены экспериментальные данные о возможности использования других синтетических антикоагулянтов на примере ДНК аптамера ингибитора тромбина. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска новых антикоагулянтов, которые не приводят к развитию геморрагических осложнений и активации тромбоцитов с развитием ГИТ 2 типа.

Оценка языка и стиля диссертации

Структура диссертации стандартная и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой описанию объектов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа написана литературным языком, хорошо иллюстрирована. Изложена на 274 страницах машинописного (компьютерного) текста, иллюстрирована 54 таблицами и 42 рисунками. Указатель литературы включает 383 источника, из которых 216 отечественных и 167 иностранных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики и сердечно-сосудистой хирургии при проведении лекционных и семинарских занятий с клиническими ординаторами и аспирантами, врачами-курсантами Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

А также результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендуется дальнейшее развитие темы с продолжением комплексных исследований на кафедрах биологической химии и клинической лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии ФГБОУ ВО Астраханский медицинский университет Минздрава России и Федерального государственного бюджетного учреждения ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) МЗ РФ.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются редкие опечатки и стилистические недочеты. Указанное не носит принципиального характера, и не уменьшает научной и практической значимости проведенного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Петровой Ольги Владимировны на тему: «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи по формированию группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей - предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

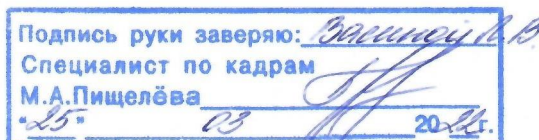
Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г. №842, (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Петрова Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 03 от 18 марта 2022 года.

Заведующий кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России,
д.м.н., профессор

Любовь Васильевна Васина



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

В диссертационный совет Д21.2.014.02

при ФГБОУ ВО

«Кубанский государственный

медицинский университет»

Минздрава России

(350063, г. Краснодар, улица Митрофана

Седина, дом 4)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Петровой Ольги Владимировны на тему: «Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Местонахождение	197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
Адрес электронной почты	info@ispbgmu.ru
Телефон	8(812)338-78-95, 338 6799
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Багненко Сергей Федорович – ректор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Полушин Юрий Сергеевич – проректор по научной работе, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

<p>Фамилия Отчество, степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Имя ученая звание отзыв</p> <p>Васина Любовь Васильевна – заведующий кафедрой биологической химии НОИ биомедицины, доктор медицинских наук, доцент</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В., Шляхто Е.В., Власов Т.Д. Нарушение функции эндотелия при сахарном диабете 2 типа и возможность его коррекции с помощью сахароснижающих лекарственных средств. В книге: Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. Москва, 2021. С. 90.</p> <p>2. И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, Л.В. Васина, Е.Ю. Васина, И.М. Зубина. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии / Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2020.-19(1).-С.29-34.</p> <p>3. Шугурова И.В., Васина Л.В., Уразгильдеева С.А., Музалевская М.В., Баранова Е.В., Гуревич В.С., Перепеч Н.Б. Повышенный уровень фактора фон Виллебранда как предиктор сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним коронарным атеросклерозом. В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020). Сборник тезисов. 2020. С. 15.</p> <p>4. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В., Бутомо М.И., Дора С.В., Шляхто Е.В. Агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 уменьшает дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):57-63. Doi:10.24884/1682-6655-2018-17-2-57-63</p> <p>5. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В., Бутомо М.И., Шляхто Е.В., Власов Т.Д. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным</p>

	<p>диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):120-128. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128</p> <p>6. Ю. В. Дмитриев, Л. В. Васина, М. М. Галагудза. Исследование внутрисердечной гемодинамики, инфаркт-лимитирующих эффектов и уровня микроРНК 223 при подавлении некроптоза на модели гетеротопической аллогенной трансплантации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2018. Том 24 (5). С.710-715.</p> <p>7. Омельченко М.Ю., Малев Э.Г., Митрофанова Л.Б., Васина Л.В., Земцовский Э.В., Недошивин А.О. Семейный случай пролапса митрального клапана – вклад повышения уровня трансформирующего фактора роста – β: клинический случай. Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 4. С. 99-101.</p>
--	--

Ведущая организация 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.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

академик РАН, д.м.н., профессор



Ю.С. Полушин

10.03.2022