

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, руководителя отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Шабалиной Аллы Анатольевны на диссертационную работу Моисеевой Екатерины Михайловны на тему «Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Нарушения в системе гемостаза являются одними из основных элементов патогенеза многих сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и других заболеваний. В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему занимает первое место и остается крайне актуальной проблемой, несмотря на активно развивающуюся профилактику и лечение атеротромбоза. Разработка новых подходов оптимизации и персонализации терапии антиагрегантными препаратами является перспективным направлением для решения данной проблемы. Вопросы диагностики, профилактики и лечения протромбогенных состояний обуславливают необходимость исследований молекулярных основ активации системы гемостаза и новых возможностей их коррекции. Тромбоциты являются основным звеном первичного гемостаза и играют важную роль в остановке кровотечения при повреждении сосудов, а также в патологическом тромбообразовании.

В современной клинической практике агрегометрия служит основным методом лабораторного контроля за эффективностью терапии антиагрегантами. При этом использование современных агрегометров требует высокой квалификации персонала, так как результаты зависят от соблюдения условий многоэтапного процесса подготовки образцов и преаналитических и аналитических факторов. Различные виды агрегометрии, включая световую (оптическую), импедансную и другие, позволяют оценить функциональную активность тромбоцитов, однако, каждый метод имеет и свои ограничения.

Все вышесказанное определяет своевременность и актуальность проведенной научно – исследовательской работы, которая имеет важное научно-практическое значение для комплексной оценки возможности применения оригинальных спектроскопических методов исследования в определении комплаентности пациентов к терапии ацетилсалициловой

кислотой и расширении представлений о динамике выведения метаболитов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автор диссертационной работы разработал и апробировал комплекс оригинальных методов оценки эффективности антиагрегантных препаратов, основанных на спектроскопии комбинационного рассеяния света для поиска биомаркеров эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. С использованием оригинального оптического биосенсора автору удалось апробировать и установить возможности метода спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света для оценки эффектов антиагрегантной терапии. При изучении богатой тромбоцитами плазмы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлены информативные частотные сдвиги спектров гигантского комбинационного рассеяния света, изменения интенсивностей на которых связано с приемом антиагрегантных препаратов: 485, 505, 990, 1465 см^{-1} и которые могут быть использованы в качестве биомаркеров эффективности антиагрегантных препаратов.

Автор изучил возможность применения спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса для детектирования метаболитов ацетилсалициловой кислоты в моче для определения комплаентности пациентов терапии.

Полученные в исследовании данные могут быть использованы для разработки портативного анализатора, основанного на методе спектроскопии для оценки эффективности и безопасности терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Всем пациентам было проведено детальное клиническое обследование, ультразвуковое исследование брахицефальных артерий, общий и биохимический анализ крови, агрегометрия, спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния богатой тромбоцитами плазмы, спектроскопия ^1H ядерного магнитного резонанса мочи.

В результате работы автором выделены биомаркеры эффективности антиагрегантной терапии у пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями, соответствующие интенсивностям на частотных сдвигах на 970 см^{-1} для ацетилсалициловой кислоты и 1590 см^{-1} для клопидогрела. Получены новые данные о фармакодинамике антиагрегантных препаратов методом

спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния с использованием оригинального биосенсора. Произведено детектирование метаболитов ацетилсалициловой кислоты в моче с использованием метода спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса мочи для контроля комплаентности пациентов.

Оценена возможность создания портативного анализатора для оценки агрегационной способности тромбоцитов на основе метода спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния, что позволит использовать персонафицированный подход и осуществлять эффективное управление антиагрегантной терапией.

Результаты исследования внедрены в практику работы лаборатории ООО «МЦ Медэксперт Л.Д.», ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», ООО «МЦ Медэксперт-4», в практику научных исследований, проводимых НИЛ-96 «Фотоника» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва» (Самарский университет), а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей - клинических фармакологов, обучающихся в ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Моисеевой Екатерины Михайловны выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Исходя из актуальности проблемы, диссертантом сформулирована цель работы и задачи, которые соответствуют заявленной специальности. Содержание автореферата и печатных работ в полной мере соответствует материалам диссертации. Обоснованность научных положений обеспечена детальной теоретической проработкой проблемы. Достоверность подтверждается публикацией результатов исследования в рецензируемых научных журналах, достаточным объемом клинического материала (152 пациента) и статистической обработкой полученных данных.

Выносимые на защиту положения, практические рекомендации и выводы логичны и аргументированы, поставленным задачам соответствуют. Соблюдены все требуемые этические нормы научного исследования с участием человека.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация Моисеевой Екатерины изложена в традиционном стиле на 134 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 28 ярко и наглядно иллюстрированных рисунков. Диссертация включает оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературных источников, в которых логично за счет решения поставленных задач складывается комплекс знаний по данной проблеме. Библиографический указатель содержит 113 отечественных и 66 зарубежных источников литературы.

Введение имеет стандартную структуру и посвящено обоснованию актуальности выполненного исследования, автор обозначает цель, задачи, за счет решения которых она достигается, формирует научную новизну, определяет методологию и методы исследования. Обоснована практическая значимость проделанной работы и основные положения, выносимые на защиту. Представлены сведения о степени достоверности и апробации основных результатов исследования.

В первой главе представлен обзор литературы, в которой отражены современные представления о проблемах эффективности терапии антиагрегантными препаратами и методах ее лабораторного контроля. Информационный блок отличается информативностью и логикой изложения материала. Приводятся как исторические сведения, так и современные данные о методах лабораторного контроля эффективности антиагрегантной терапии. Автор критически анализирует приводимые данные через призму собственного видения проблемы. Обзор литературы аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Проспективное исследование по оценке возможности применения спектроскопических методов для персонализации терапии антиагрегантами было проведено на базе ФГАО ВО БФУ им. И. Канта. Автором использованы клинический, спектроскопический, статистический, информационный методы исследования.

В основу научно-исследовательской работы легли современные принципы проведения клинических исследований, протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом. В главе представлены данные об использовании высокотехнологичных лабораторных методов, позволяющих получить достоверные результаты на достаточном количестве исследуемых образцов. Применение современных методов статистической обработки, машинного обучения и аналитики с использованием комплексных пакетов

компьютерных программ позволило автору всесторонне оценить и проанализировать полученные результаты.

В третьей главе приведены результаты исследования и их обсуждение. Метод спектроскопии комбинационного рассеяния света применен для оценки эффективности терапии антиагрегантами. Определены частотные сдвиги, изменение интенсивности на которых характерно для пациентов с высокими значениями остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. В качестве референтного метода использован метод потоковой агрегометрии (Siemens INNOVANCE PFA-200).

Для определения комплаентности к терапии ацетилсалициловой кислотой применен метод ^1H ядерного магнитного резонанса. Выявлены основные метаболиты ацетилсалициловой кислоты в моче (салициловая и гиппуровая кислоты). Определено, что интенсивность сигнала зависит от времени сбора мочи после приема и величины принятой дозы ацетилсалициловой кислоты. Данный метод позволяет верифицировать факт приема препарата в интервале до 24 часов.

Четвертая глава диссертации представляет собой обсуждение полученных результатов. Этот раздел содержит основные положения диссертации, приведены аспекты, на основании которых автор демонстрирует возможность применения спектроскопических методов для определения комплаентности пациентов и оценки эффективности применения антиагрегантных препаратов.

В заключении для комплексного представления о проведенном исследовании автором кратко суммированы основные этапы исследования, обобщены полученные научные результаты.

Диссертационную работу завершают 5 выводов, основанных на фактическом материале работы и соответствующих цели и задачам исследования.

Основные результаты полно отражены в имеющихся публикациях, опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 11 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе Моисеевой Екатерины Михайловны отсутствуют. В тексте встречаются стилистические погрешности, однако они не оказывают существенного влияния на восприятие

текста в целом и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:

1. Поскольку показатели агрегатограммы зависят от числа тромбоцитов было ли проведено лабораторное исследования количества тромбоцитов в образцах перед исследованием методами агрегометрии и спектроскопии?
2. Почему для оценки риска сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет была выбрана шкала SCORE, а не SCORE2?
3. Известны методы анализа концентрации ацетилсалициловой кислоты методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Не было ли возможности сравнения данных фармакодинамики антиагрегантных препаратов методом спектроскопии комбинационного рассеяния с методом хроматомасс-спектрометрии или в этом не было потребности?
4. Представлены ли на рынке портативные ГКРС-спектрометры, на основе которых могут быть спроектированы приборы для оценки эффективности антиагрегантной терапии?

5. Заключение

Диссертационная работа Моисеевой Екатерины Михайловны «Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Рафальского Владимира Витальевича и доктора медицинских наук, профессора Ройтмана Александра Польевича, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача персонализации терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием методов спектроскопии гигантского рассеяния света и ядерного магнитного резонанса, что имеет существенное значение для кардиологии, терапии, клинической лабораторной диагностики и медицины в целом.

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам и хорошо обоснованы. Выносимые на защиту положения отражают наиболее значимые результаты исследования.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (ред. от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.3.8 - клиническая лабораторная диагностика, 3.1.24 - неврология),
ведущий научный сотрудник, руководитель
отдела лабораторной диагностики
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научный центр Неврологии»,



Шабалина Алла Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, руководителя отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр Неврологии» Шабалиной А.А. заверяю

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
Научного учреждения «Научный центр
Неврологии»
к.м.н



Сергеев Дмитрий Владимирович

«29» октября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН)
125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
Тел./факс: +7 (495) 374-77-76 / +7 (495) 490-22-10
e-mail: center@neurology.ru