

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии, ученого секретаря ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кантемировой Бэлы Исмаиловны 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 диссертационной работы

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из основных причин смертности в мире. В 2021 году от ишемической болезни сердца умерло около 9 миллионов человек, что составляет 13% от общего числа смертей.

Помимо эндоваскулярного лечения ключевую роль в терапии и профилактике повторного острого коронарного синдрома (ОКС) играет двойная антиагрегантная терапия, представляющая собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Длительность двойной антиагрегантной терапии должна быть индивидуализирована на основе оценки риска исходов и потенциальных осложнений. Помимо риска кровотечений существует проблема недостаточно высокого ответа у некоторых пациентов на терапию препаратами данной группы, определяемое как наличие «резистентности к антиагрегантам», что увеличивает риск повторных атеротромботических событий. Таким образом на сегодняшний день вопрос персонализации антиагрегантной терапии остается актуальным. Пока не существует общепринятого метода оценки

эффективности действия антиагрегантов и общепринятого подхода по преодолению резистентности к данной группе препаратов.

Резистентность к антиагрегантным препаратам разделяют на лабораторную и клиническую. Под «Лабораторной резистентностью» понимают недостаточное подавление остаточной активности тромбоцитов (в частности, связанной с выработкой TXA_2) при применении антиагрегантных лекарственных препаратов. Клиническая резистентность обусловлена развитием атеротромботических событий на фоне приема антиагрегантов. Наиболее часто используемыми методами для изучения антитромбоцитарных эффектов антиагрегантов являются методы оценки неспецифической функции тромбоцитов, такие как агрегометрия светопропускания или агрегометрия цельной крови, однако эти методы не лишены недостатков и не могут быть на сегодняшний день широко внедрены в клиническую практику.

Актуальной остается задача поиска новых лабораторных методов для определения биомаркеров эффективности антиагрегантной терапии у конкретного пациента для предотвращения сердечно-сосудистых событий.

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

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку возможности использования спектроскопических методов для персонализации терапии антиагрегантами.

Обоснованность полученных автором результатов обусловлена достаточным количеством пациентов и здоровых добровольцев, включенных в исследование (152 человека), описание этапов исследования логично и последовательно. Для анализа полученных данных были использованы алгоритмы машинного обучения и применен современный пакет статистических программ Statistica 13.3, что определило достоверность полученных результатов.

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на Международном молодежном научном форуме «Ломоносов» (Москва, 2019), 6th Annual European Congress on Clinical & Translational Sciences (EUSTM-2019) (Austria, 2019), XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019), Российском Национальном конгрессе кардиологов 2020 (Казань, 2020), Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2021), XVII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»» (Санкт-Петербург, 2022), Международной конференции «Sensing and quantum information in fluorescent nanomaterials» (Казань, 2022), 2nd International Conference on Innovative Sciences and Technologies for Research and Education (InnoSTRE) 2022 (Borneo Convention Centre Kuching (BCCCK), 2022), Международной научно-практической конференции «Дни науки - 2024» (Бишкек, 2024).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается использованием современного кинического (оценка суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет по шкале SCORE, оценка приверженности пациента терапии антиагрегантными препаратами с

использованием верифицированного опросника Мориски-Грина), лабораторного (общий и биохимический анализ крови, липидограмма, агрегометрия), инструментального (ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий) исследования, неразрушающих спектроскопических методов исследования (спектроскопия ядерного магнитного резонанса и спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света).

Научная новизна исследования заключается во впервые примененных методах, основанных на спектроскопии комбинационного рассеяния света для поиска биомаркеров эффективности терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. С использованием оптического биосенсора были выявлены новые потенциальные биомаркеры эффективности антиагрегантных препаратов (информативные частотные сдвиги спектров гигантского комбинационного рассеяния света, изменения интенсивностей на которых связано с приемом антиагрегантных препаратов: 485, 505, 990, 1465 см^{-1})

Автором впервые изучена возможность применения спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса для определения комплаентности терапии ацетилсалициловой кислотой (детектирования динамики метаболитов ацетилсалициловой кислоты в моче после перорального применения препарата в дозировке 100 мг, 300 мг, 1000 мг).

Полученные в исследовании данные могут быть использованы для разработки новых алгоритмов персонализации антиагрегантной терапии и оценки комплаентности для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По материалам исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень

рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 12 - в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus, получены два патента на изобретение.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа Моисеевой Е.М. изложена на 134 страницах машинописного текста, 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 179 источников (113 отечественных и 66 зарубежных) литературы. Текст проиллюстрирован 8 таблицами и 28 рисунками.

Введение имеет стандартную структуру и содержит обоснование актуальности исследования. На ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию. В полной мере раскрыта научная новизна исследования, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту. Также во введении представлены сведения об апробации и внедрении в практику полученных результатов, показан личный вклад автора исследования.

В **первой главе** проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре подробно освещены современные представления об эффективности и безопасности терапии антиагрегантными препаратами и методах ее лабораторного контроля. Особое внимание уделено новым методам, основанным на спектроскопии комбинационного рассеяния света и спектроскопии ^1H ядерного магнитного резонанса для изучения

фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Информационный блок отличается информативностью и логикой изложения материала.

Во второй главе автор описывает дизайн исследования, дано описание этапов его проведения, методики и организации. Диссертационное исследование проводилось на базе Клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта. В данной главе автор дает исчерпывающую характеристику обследованных участников исследования, применявшихся методов лабораторного, спектроскопического и инструментального исследования, статистической обработки данных. Для получения спектров богатой тромбоцитами плазмы и дальнейшей оценки фармакодинамики антиагрегантов был использован спектрометр Centaur U HR. В качестве референтного метода исследования выбрана агрегометрия с использованием агрегометра Siemens PFA-200. Для верификации факта приема ацетилсалициловой кислоты, ее метаболиты в моче были детектированы методом ^1H – ЯМР на спектрометре VARIAN 400MR. Объемы выборочных совокупностей обоснованы и достаточны, использованные методы адекватны поставленным задачам.

В третьей главе детально изложены результаты каждого из этапов исследования. Выявлено, что для персонализации антиагрегантной терапии может быть применен метод спектроскопии ГКРС с использованием оригинального биосенсора. Выявлены изменения интенсивности ГКРС-сигнала на частотных сдвигах 970 см^{-1} и 1590 см^{-1} , которые свидетельствует о наличии высокой остаточной реактивности тромбоцитов, несмотря на проводимую терапию антиагрегантами. Данный метод позволил выделить в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих антиагреганты, пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, т.е. пациентов с высоким риском неэффективности терапии антиагрегантами. В результате исследования установлено, что для детектирования метаболитов ацетилсалициловой кислоты в моче с целью оценки комплаентности пациентов терапии может быть использован метод ^1H ЯМР – спектроскопии.

Главы, описывающие результаты исследования и их обсуждение, содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, достаточно иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений полученных результатов.

В **заключении** автором систематизированы основные аспекты хода исследования и его результаты, что позволяет получить комплексное представление о проведенной научной работе.

Диссертационную работу завершают **выводы**, сделанные по результатам работы, отражающие решение поставленных целей и задач, являются конкретными, содержат объективные, достоверные, числовые показатели результативности выполненного научного исследования.

Практические рекомендации содержательны, имеют адресный характер. Отличаются конкретикой и потенциальной реализуемостью.

Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера.

В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:

1. Насколько трудо- и ресурсозатратно проводить данные спектроскопические исследования, существуют ли на сегодняшний день портативные приборы, которые могут быть использованы для данной цели?
2. Как результат Вашей работы может повлиять на персонализацию терапии антиагрегантными препаратами, выбор антиагрегантного препарата для конкретного пациента?
3. В каких клинических ситуациях может возникнуть потребность обнаружения метаболитов ацетилсалициловой кислоты в моче методом ядерного магнитного резонанса?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Моисеевой Екатерины Михайловны «Персонализация антиагрегантной терапии методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и ядерного магнитного резонанса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора

Рафальского Владимира Витальевича и доктора медицинских наук, профессора Ройтмана Александра Польевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – изучение возможности персонализации терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием методов спектроскопии гигантского рассеяния света и ядерного магнитного резонанса.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции) 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 (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор кафедры фармакологии, ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

/  / Кантемирова Бэла Исмаиловна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии, ученого секретаря ученого совета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кантемировой Бэлы Исмаиловны «заверяю»
и.о. проректора по учебно-воспитательной работе,

д.м.н., профессор  / Попов Евгений Антонович
« 23 » октября 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000, Южный федеральный округ, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, дом 121 Тел. 8(8512) 52-41-43, e-mail: post@astgmu.ru