

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертацию Мархулия Дины на тему «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Актуальность изучения двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данная терапия позволяет значительно снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Эффективность и безопасность различных комбинаций антиагрегантов остаются предметом активных исследований, что важно для оптимизации лечения и улучшения прогноза пациентов. Учитывая индивидуальные особенности каждого пациента, изучение данной темы способствует более точному подходу к терапии и повышению качества жизни больных. Эта тема актуальна как анестезиологии-реаниматологии, так и клинической фармакологии, поскольку она затрагивает вопросы персонализированного подхода к терапии, что особенно важно в критических состояниях. Вышеизложенное и предопределило актуальность диссертационного исследования Мархулия Д.

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

Научное исследование Мархулия Д. выполнено на высоком методическом уровне. Диссертантом в полном объеме реализованы поставленная цель и задачи исследования. Работа демонстрирует современное понимание необходимости индивидуализации антитромботической терапии, особенно в реанимационных условиях, где эффективность лечения зависит от точного учета генетических особенностей пациента.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации заслуживает высокой оценки. Сделанные автором выводы логичны и подкреплены полученными данными. Практические рекомендации информативны и имеют существенное значение для практического здравоохранения.

Степень достоверности результатов, выводов и положений диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом статистического материала, применением широкого спектра методов исследования, использованием современных методов статистического анализа.

Решение поставленной в диссертационном исследовании проблемы в междисциплинарном поле клинической фармакологии, анестезиологии и реаниматологии представляется методологически оправданным и корректным.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

В рамках данного исследования была проведена комплексная оценка генетических факторов, влияющих на резистентность к двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Проведено комплексное исследование частоты встречаемости генетических мутаций, ассоциированных с резистентностью к клопидогрелу и тикагрелору, оценено взаимодействие генетических факторов с ферментами метаболизма. Исследованы динамические изменения параметров гемостаза с помощью коагулограммы, агрегометрии и ротационной тромбоэластометрии. Установлена связь между генетической резистентностью и изменениями кровотока в коронарных артериях после стентирования. Разработан алгоритм проведения антиагрегантной терапии, интегрирующий генетические и лабораторные предикторы, для прогнозирования неблагоприятных исходов, что открывает новые возможности для персонализированной медицины и улучшения прогноза пациентов

Практическая ценность работы заключается в подтверждении взаимосвязи между наличием факторов генетической резистентности у пациентов с ОКСпST и развитием неблагоприятных исходов. Особенно важным является выявление параметра ST-EXTEM как единственного надежного маркера эффективности антиагрегантной терапии и наличия генетической резистентности. Значение этого показателя ниже 79 секунд свидетельствует о необходимости коррекции схемы лечения — например, перехода на альтернативные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (тиагрелор или прасугрел). Такой подход позволяет адаптировать терапию под индивидуальные особенности пациента и повысить ее эффективность.

Разработанный автором алгоритм персонализированной антиагрегантной терапии с учетом фармакогенетических данных и результатов гемостазиологических исследований представляет собой важный вклад в развитие клинической фармакологии. Внедрение таких подходов способствует снижению риска кровотечений при избыточной антиагрегантной активности и предотвращению повторных ишемических осложнений при недостаточной эффективности терапии.

Значимость работы подтверждается тем, что основные идеи и материалы были представлены на ведущих научных конференциях: V съезде врачей неотложной медицины (2021), приуроченном к 10-летию МОО НПО ВНМ, а также на VI съезде врачей неотложной медицины (2023), посвященном 100-летию НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Основные положения данного исследования нашли практическое применение в образовательном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России с 27.12.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 08.01.2024 г.), кафедры терапии и кафедры анестезиологии- 9 реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Акт внедрения в учебный процесс от 12.11.2024 г.). Полученные в ходе исследования результаты применяются в деятельности отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (Акт внедрения в практику от 08.01.2024 г.)

Соответствие диссертации паспорту специальности

Соответствие диссертации профилю специальности подтверждается тем, что работа полностью соответствует требованиям по разделам 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.7, п.9, п.10, п.16, п.17, п.20. и паспорту научной специальности 3.1.12. - Анестезиология и реаниматология (медицинские науки): п.4, п.5 и п.15.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

В публикационной деятельности автор опубликовал два научных труда в ведущих изданиях из Перечня ВАК РФ; одна статья входит в международную базу данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Объем работы составляет 127 страниц текста: она включает введение, обзор литературы, четыре главы с описанием методов исследования и результатов собственных исследований, заключение с выводами и практическими рекомендациями. Работа проиллюстрирована 30 рисунками, содержит четыре клинических примера и 20 таблиц. В библиографическом списке представлено 147 источников: отечественных — 29; зарубежных — 118.

Введение полно и обоснованно раскрывает актуальность темы, подчеркивает необходимость персонализированного подхода к антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпST, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и положения, выносимые на защиту, практическая значимость диссертационной работы, представлены данные о степени достоверности и апробации результатов, объем и структура работы.

В обзоре литературы детально освещены современные представления о патогенезе ОКСпST, особенностях антитромботической терапии, фармакогенетике антиагрегантов и методах оценки гемостаза. Включены сведения о генетических полиморфизмах, влияющих на метаболизм и эффективность препаратов. Обзор

демонстрирует глубокое знание темы и выявляет пробелы в знаниях, что оправдывает актуальность исследования.

В главе материалы и методы подробно описаны дизайн исследования (проспективное, многоцентровое), критерии включения и исключения, характеристика выборки (46 пациентов), используемые методы: фармакогенетические тесты, гемостазиологические исследования (коагулограмма, агрегометрия, РОТЭМ), клиническое наблюдение. Статистическая обработка данных выполнена корректно, что повышает надежность полученных результатов.

В главе результаты исследования представлены основные находки: связь между наличием генетических полиморфизмов и уровнем гемостаза; влияние генетической резистентности на восстановление коронарного кровотока; выявление параметра СТ-ЕХТЕМ как маркера эффективности терапии; статистическая значимость полученных данных. Иллюстрированы таблицами и графиками. В разделе четко прослеживается логика анализа и интерпретации данных.

Обоснованно сопоставлены результаты с данными зарубежных исследований; обсуждены механизмы влияния генетических факторов на терапевтический эффект; выделена роль СТ-ЕХТЕМ как маркера оценки эффективности лечения; предложены практические рекомендации по коррекции терапии с учетом генотипирования и мониторинга гемостаза. Анализ выполнен критично и полно.

В заключении обобщены результаты исследования, подчеркивается значимость представленного исследования для клинической фармакологии, т.к. оно расширяет представления о роли генетических факторов в эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и открывает перспективы для дальнейших исследований по внедрению персонализированных методов лечения в практику. Результаты работы могут способствовать снижению уровня ишемических осложнений и кровотечений за счет более точного подбора лекарственных средств у конкретных групп пациентов.

Выводы диссертационной работы соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Практические рекомендации разработаны на основе полученных результатов, являются адресными и реализуемыми.

Работа хорошо иллюстрирована таблицами, диаграммами, рисунками, что облегчает восприятие материала.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует положениям диссертации и в полной мере раскрывает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Мархулия Д. нет, имеются недостатки стилистического и орфографического характера, что, тем не менее, не является препятствием для положительной оценки данной работы. В порядке научной дискуссии имеется вопрос:

При каких условиях результаты вашего исследования могут применяться в отделениях анестезиологии и реаниматологии в различных регионах Российской Федерации?

Заключение

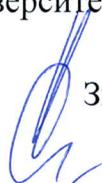
Диссертационная работа Мархулия Дины на тему: «Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клиничко-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научной задачи по изучению, разработке и внедрению персонализированного подхода с учетом генетической резистентности к антиагрегантам у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, имеющем существенное значение для здравоохранения в целом и для клинической фармакологии анестезиологии и реаниматологии в частности.

По актуальности, методическому уровню, научно-практической значимости, новизне, степени обоснованности основных положений, выводов и рекомендаций, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. N842 (в ред. N1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мархулия Дина заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук, профессор



Зырянов Сергей Кенсаринovich

Подпись д.м.н., профессора С.К. Зырянова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
кандидат фармацевтических наук, доцент



Т.В. Максимова

Дата «29» мар 2025 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Адрес учреждения: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
телефон: +7 (499) 936-87-87; сайт: <https://www.rudn.ru>; e-mail: information@rudn.ru