

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
профессор

И.П. Салдан

2017 г.



О Т З Ы В

**ведущей организации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России
на диссертацию Голубкиной Екатерины Валерьевны
«Изменения в системе гемостаза при хроническом воздействии
сероводородсодержащего газа и принципы их коррекции»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
03.03.01 – физиология (медицинские науки)**

Актуальность темы рецензируемой работы

Дисбаланс функционального равновесия между компонентами системы гемостаза и сосудистым эндотелием проявляется в коагулопатических расстройствах, а именно – предрасположенностью к формированию предтромботической или геморрагической готовности. Одним из предрасполагающих к данному состоянию факторов является интенсификация антропогенной деятельности современного социума. В частности, актуальным является исследование состояния физиологических систем вследствие неизбежного воздействия промышленных поллютантов. Особенно актуально изучение сероводорода, как наиболее агрессивного загрязняющего атмосферный воздух агента. В составе природного газа Астраханского месторождения сероводород превалирует в количественном отношении над остальными составляющими производственного сырья и составляет четвертую часть от общего объема. Преимущественную позицию

по содержанию сероводорода местный газ занимает и в географическом отношении среди остальных имеющихся природных источников по всей стране. Утечка компонентов промышленного сероводородсодержащего газа провоцируют тяжелые отравления людей, вплоть до летальных исходов, а изменение параметров гемостатической системы наблюдаются у работников газового производства с увеличением стажа работы. Поэтому данная работа, посвященная как изучению воздействия поллютанта на животных (крыс), так и мероприятиям, существенно снижающим неблагоприятные последствия этого воздействия, является своевременной и актуальной.

Отсутствие информации о влиянии сероводородсодержащего газа в хроническом эксперименте на свертывающую, противосвертывающую, фибринолитическую системы, а также состояние сосудистого эндотелия при этом подчеркивает актуальность представленного исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертации Е.В. Голубкиной впервые исследовано состояние параметров системы гемостаза и сосудистого эндотелия на фоне хронического воздействия природного сероводородсодержащего газа. Выявлены периоды реакции системы гемостаза гипокоагуляционной направленности на протяжении первых двух месяцев воздействия и гиперкоагуляционной, с формированием признаков претромботической готовности, к завершающему четвертому месяцу исследования.

Впервые исследован уровень взаимодействия показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с параметрами плазменного гемостаза с помощью корреляционного анализа на протяжении четырех месяцев хронического воздействия сероводородсодержащего газа.

Впервые исследованы возможности коррекции сформированных изменений путем воздействия на основные звенья системы гемостаза – коагуляционное и тромбоцитарное. Продемонстрирован факт позитивного

влияния антикоагулянта ДНК-аптамера ингибитора тромбина прямого действия и антиагреганта ацетилсалициловой кислоты на увеличенную гиперкоагуляционную напряженность, сформированную после хронического воздействия сероводородсодержащего газа. Обоснована рациональность одновременного применения этих двух средств с перспективой создания фармакологического препарата на основе ДНК-аптамера ингибитора тромбина.

Обоснованность использованных методов, полученных результатов и положений диссертации

Достаточный объем лабораторного и биологического материала (180 белых крыс), использование современных диагностических методов обуславливает достоверность сформулированных научных положений и обеспечивает репрезентативность данного исследования. В своей работе автор применял соответствующие поставленным задачам современные информативные методы исследования. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, полностью отражают полученные результаты. Количество проведенных исследований и статистическая обработка данных с помощью современных компьютерных программ позволяют диссертанту сделать обоснованные правильные выводы. Работа изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, шести глав собственных результатов, их обсуждения и выводов. Работа содержит 12 таблиц, иллюстрирована 21 рисунком. В библиографическом указателе приведено 266 источников, 144 из которых - отечественные и 122 – зарубежные.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-практическая значимость диссертационной работы Е.В. Голубкиной несомненна. Результаты работы могут быть использованы для

увеличения спектра диагностических лабораторных исследований, используемых во время медицинских осмотров работников газоперерабатывающих производств, а также лиц, пребывающих в зонах потенциального риска воздействия сероводородсодержащего газа с последующей возможностью корректировать формирующиеся изменения.

Для практической медицины имеют значение результаты исследования ДНК – аптамера ингибитора тромбина, как перспективного представителя прямых ингибиторов ключевой протеиназы системы гемостаза – тромбина. Синтезированные на базе нуклеиновых кислот соединения имеют строго специфическое действие, основанное на блокировке активного центра тромбина, ответственного за присоединение фибриногена с последующей активацией и формированием фибрина. Результаты данной работы могут быть использованы на последующих этапах испытаний с перспективой создания на их основе фармакологических препаратов.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные результаты диссертационной работы Голубкиной Е.В. целесообразно использовать в преподавании физиологических основ реакций системы гемостаза и состояния сосудистого эндотелия, вызванных сероводородсодержащим газом.

Материалы диссертации могут быть использованы в деятельности научных коллективов, занимающихся экспериментальным моделированием токсических поражений и поиском средств их профилактики и лечения. Например, в Научно-практическом центре токсикологии (г. Москва), Институте токсикологии (г. Санкт-Петербург), Научно-исследовательском институте гигиены, токсикологии и профпатологии (г. Волгоград); на кафедрах и лабораториях, изучающих функции крови: Ивановская государственная медицинская академия (г. Иваново), лаборатория физиологической генетики Института цитологии и генетики (г. Новосибирск), НИИ биомедицинских исследований Владикавказского

научного центра РАН и кафедра нормальной физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии (г. Владикавказ), а также в других медицинских высших учебных заведениях при преподавании соответствующих разделов нормальной физиологии, патологической физиологии, кардиологии, гематологии, фармакологии.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы.

В разделе «Введение» подробно изложены актуальность исследования, степень разработанности темы. Четко сформулированы его цель и задачи, положения, выносимые на защиту. Указаны теоретическая и практическая значимость работы, достоверность полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» использованы отечественные и иностранные источники. Автор подробно рассматривает известные представления о функционировании системы гемостаза, действии сероводорода на сердечно-сосудистую систему и о современных способах профилактики тромбообразования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана методология исследования – протокол, дизайн исследования, использованы высокоинформативные и современные методы исследования. Все это позволяет констатировать, что настоящее исследование выполнено на достаточно высоком научно-методическом уровне, обеспечивающем достоверность полученных результатов. Для обработки результатов использованы адекватные статистические методы.

В главе «Результаты собственных исследований» оценены изменения гематологических параметров у 180 белых крыс через один, два, три и четыре месяца воздействия сероводородсодержащего газа по пятнадцати показателям. Проведен корреляционный анализ параметров системы

гемостаза и эндотелия крыс в течение 4-месячного воздействия поллютанта и применены корректирующие средства.

В главе «Обсуждение результатов» автором последовательно и логично проанализированы результаты собственных исследований и осуществлено их сопоставление с известными положениями.

Выводы конкретны, аргументированы, соответствуют задачам и цели исследования. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и позволяет оценить полученные в ходе работы результаты.

Вместе с тем, несмотря на отмеченные положительные стороны работы, при ее рассмотрении возникли отдельные вопросы, носящие дискуссионный характер и не умаляющие ее значения:

1. Могут ли установленные в работе изменения физиологических параметров системы гемостаза использоваться в качестве обоснования к применению дополнительных средств диагностики при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа?
2. Возможно ли охарактеризовать выявленные изменения в состоянии свертывающих и противосвертывающих механизмов плазмы крови крыс как срыв адаптационных возможностей системы гемостаза, наступающий к четвертому месяцу затравки газовым поллютантом?

Заключение

Диссертационная работа Голубкиной Екатерины Валерьевны «Изменения в системе гемостаза при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и принципы их коррекции» является законченным, самостоятельным квалифицированным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача физиологии – изучен характер изменений параметров системы гемостаза и сосудистого эндотелия на фоне хронического воздействия сероводородсодержащего газа и предложены способы коррекции формирующихся изменений в соответствии со звеньями системы

гемостаза: ацетилсалициловой кислоты - на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и ДНК-аптамера ингибитора тромбина – на состояние коагуляционного гемостаза.

Выводы и сформулированные положения представляют важное теоретическое и прикладное значение для современной медицины. Диссертационная работа Голубкиной Е.В. соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 4 от 22 ноября 2017 года.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, доцент

Шахматов И.И.

656038 Барнаул, проспект им. В.И. Ленина, 40.
Тел.: +7(3852) 566-800; e-mail: rector@agmu.ru

23 ноября 2017 г.

Подпись д.м.н., доцента Шахматова И.И. «заверяю»



зав. отделом ППК Уд
И.И. Стребкова Н.А