

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Екатерины Валерьевны Голубкиной «Изменения в системе гемостаза при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и принципы их коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

03.03.01 – физиология (медицинские науки)

Данная работа представлена к защите в диссертационный совет Д208.094.03 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Актуальность исследования. Работа Е. В. Голубкиной является актуальным научным исследованием, важным в теоретическом и практическом отношении. Развитие газовой промышленности всегда связано с поступлением продуктов переработки природных источников в окружающую среду. Состояние кардио-респираторных резервов напрямую зависит от качества вдыхаемого воздуха. Установлено, что такой широко распространенный поллютант, как сероводородсодержащий газ, добываемый в промышленных масштабах, непосредственно изменяет деятельность сердечнососудистой системы, а в случае производственных утечек несёт угрозу здоровью. В то же время сероводород синтезируется в организме и оказывает влияние на течение гемостатических реакций.

Актуальность данного исследования заключается в том, что впервые исследовано состояние гемостаза в совокупности с деятельностью сосудистого эндотелия на протяжении длительного хронического периода воздействия (четыре месяца) сероводорода в составе природного газа у крыс. Специфичность Астраханского газоконденсатного месторождения состоит в чрезвычайной насыщенности сероводородом данного природного ресурса (более 24%), что отличает его среди всех межрегиональных источников на территории нашей страны.

Особую актуальность и интерес представляют предложенные диссидентом антикоагулянты прямого действия, так называемые антагамеры ингибиторы тромбина. Синтезированные на основе ДНК молекул, эти соединения высоко специфично соединяются с активным центром тромбина и конкурентно препятствуют преобразования фибриногена в фибрин. Работа Е.В Голубкиной является научным обоснованием для создания новых официальных препаратов, обладающих антикоагулянтным действием.

Таким образом, диссертация Е. В. Голубкиной, направленная на исследование механизма сдвигов в системе гемостаза в условиях хронического экспериментального воздействия поллютанта, а также так и на поиск адекватных средств защиты от патогенных воздействий сероводорода актуальна и вызывает несомненный научный интерес.

Содержание 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 изложена актуальность исследования, четко сформулированы его цель и задачи, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» использованы отечественные и иностранные источники. В стиле критического анализа автор рассматривает известные представления о функционировании системы гемостаза, действии сероводорода на сердечнососудистую систему и о современных способах профилактики тромбообразования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана методология исследования – протокол, дизайн исследования, использованы высокинформативные 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 корригирующие средства.

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

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

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

Степень научной новизны и достоверность результатов. В диссертации Е. В. Голубкиной впервые на крысах показано, что при хроническом воздействии сероводорода вначале развивается гипокоакция, сменяемая в дальнейшем развитием гиперкоагуляции и предрасположенностью к тромботическим осложнениям

Впервые на протяжении хронического воздействия газового поллютанта, изучены взаимосвязи эндотелиально-тромбоцитарных взаимоотношений с коагуляционным звеном системы гемостаза.

Впервые исследована возможность коррекции возникших коагуляционных изменений при длительном воздействии сероводорода, путём влияния на тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза. Обоснована рациональность одновременного применения антиагреганта ацетилсалicyловой кислоты и антикоагулянта ДНК-аптамера ингибитора

тромбина для уменьшения гиперкоагуляционных сдвигов после хронического воздействия сероводородсодержащего газа.

Достоверность сформулированных научных положений не вызывает сомнений и базируется на адекватном объеме клинического материала, современных методов исследования и статобработки.

Практическая ценность работы. Результаты научно-исследовательской работы Е. В. Голубкиной могут быть использованы для расширения диагностической панели коагулометрических тестов, применяемых по региональным нормативам в ходе медицинских осмотров лиц, занятых на газоперерабатывающих производствах. Результаты работы позволяют расширить диапазон лабораторных тестов, применяемых у лиц в зонах потенциального риска воздействия сероводородсодержащего газа с последующей возможностью корректировать формирующиеся изменения.

Полученные результаты и сформулированные выводы по данным диссертационного исследования могут быть использованы при подготовке студентов в медицинских высших учебных заведениях в разделах физиологии, патологической физиологии, кардиологии, гематологии, фармакологии.

Замечания не носят принципиального характера.

1. Автор часто применяет термины "противосвёртывающая система", "фибринолитическая система", "система протеина С". Получается, что в единой системе гемостаза существуют независимые системы. Я считаю, что лучше применять термины "противосвёртывающее звено", или просто "антикоагулянты", "фибринолитическое звено", или "фибринолиз" и т.д.

2. Задачи исследования искусственно раздуты – перечисляется 7 пунктов. Но само собой напрашивается необходимость объединить 2, 3, 4 и 5 задачу в одну общую. В этом случае она звучала бы так: "Установить изменения параметров системы гемостаза через 1, 2, 3 и 4 месяцев после воздействия сероводородсодержащего газа"

3. Нет в начале работы списка сокращений и обозначений терминов. Надо гадать, что обозначают сокращения. Например в самом начале работы в разделе "Методология и методы" приводится такая фраза: "Коагуляционное звено системы гемостаза (АЧТВ, ТВ, ПВ, КВ, ЭВ, РФМК, ИАП-1).

4. В диссертации уже на первых страницах приводится схема свёртывания крови по М.А. Пантелееву и соавторам. Но она с одной стороны слишком сложна, а с другой- не отражает этапы свёртывания крови: инициации, усиления, распространения и т.д.

5. Целый ряд корреляций, с моей точки зрения, проводить было бессмысленно: например между числом тромбоцитов и агрегацией (ясно, чем будет больше тромбоцитов, тем больше будет агрегатов), между спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов и т д.).

6. В диссертации допускаются небрежности. В одной и той же фразе одни авторы приводятся с инициалами, а другие без инициалов.

7. Не удачно выражение "активный тромбин". Но тромбин фермент и он всегда активен. "Уменьшение времени свёртывания АЧТВ" Если расшифровать, то получится буквально следующее: уменьшение времени свёртывания активированного частичного тромбопластинового времени.

Диссидент пишет " При хроническом воздействии промышленного природного сероводород-содержащего газа Астраханского месторождения установлены разнонаправленные изменения со стороны системы гемостаза крыс. Отмечается смещение гемостатического баланса в сторону гипокоагуляции на ранних этапах ингаляции (1-2 месяца) и выраженная гиперкоагуляция - в более поздний период (3-4 месяца)." Но это фазные, односторонние изменения.

В диссертации имеется ряд спорных высказываний:

1. Диссидент утверждает, что "Активация компонентов системы гемостаза начинается с компонентов плазменного звена в результате повреждения эндотелия." Не верное утверждение. Раз повреждается эндотелий, то экспрессируется (или обнажается) тканевой фактор и,

следовательно, всё начинается с тканевого звена. А плазменные факторы активируются в результате появления тромбина под влиянием тканевого фактора.

2. Диссертант пишет: " На уровне тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза было отмечено увеличение показателя индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) на 23,2%, с $18,1 \pm 0,52$ секунд в контрольной группе до $22,3 \pm 0,56$ секунд в опытной группе ($P_k < 0,01$). Уровень спонтанной агрегации (САТ) пластинок крови понизился на 58,2% ($P_k < 0,05$), что говорит об уменьшении функциональной активности тромбоцитов (рисунок 4)." Я считаю, что эти изменения вторичные и могут быть объяснены следующим образом. В результате снижения спонтанной агрегации увеличилось число пластинок, способных агрегировать под воздействием индукторов.

3. Спорно заявление автора о том, что "Замедление на первых сроках эксперимента времени свёртывания происходило в результате активации системы фибринолиза. Активация фибринолиза всегда вторична и связана с появлением ПДФ. Но автор отмечает, что уменьшилась спонтанная агрегация тромбоцитов и, следовательно, плацдарм для развёртывания процесса свёртывания крови.

4. Автор указывает: " Активность ИАП-1 сначала практически не меняется в первой группе, а затем в четвёртой возрастает на 55,6% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Этот показатель свидетельствует о том, что по мере увеличения сроков затравочного периода ССГ увеличивается производство тромбина." Об увеличении тромбина говорят изменения РФМК.

Разумеется, недостатки всегда снижают ценность работы., Но они не столь очевидны, чтобы повлиять на полученные результаты (они ни в коей мере не подвергаются сомнению) и на основные выводы работы.

Заключение. Диссертационная работа Голубкиной Екатерины Валерьевны «Изменения в системе гемостаза при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и принципы их коррекции» является

законченным, самостоятельным квалификационным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача физиологии – определен характер изменений параметров системы гемостаза и сосудистого эндотелия на фоне хронического воздействия сероводородсодержащего газа.

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 по специальности 03.03.01 – физиология.

Доктор медицинских наук,
Заслуженный деятель науки РФ, профессор,
профессор кафедры нормальной физиологии
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России
672000, г. Чита, ул. Горького, 39А.
Тел.: 8(3022)354324; e-mail:pochta@chitgma.ru

Б. И. Кузник

Подпись профессора доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, профессора кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
«ЗАВЕРЯЮ»
Б. И. Кузника



Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава
России

Коржкова Т.А.

28.11.17.