

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной работе, заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Сазоновой Елены Николаевны, на диссертационную работу Переверзева Дениса Игоревича «Закономерности развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и его коррекция», представленную к защите в объединенный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ Амурской ГМА Минздрава России на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология (медицинские науки)

**Актуальность темы диссертации** не вызывает сомнений, поскольку проблема совершенствования терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) остается одной из самых приоритетных в медицине. Последние 20-30 лет надежды на успех в лечении ОИМ связывали с наступлением «реперфузионной эры» - активного лечебного вмешательства с реканализацией коронарной артерии, как с помощью медикаментозной терапии (тромболитические препараты), так и с использованием эндоваскулярных и хирургических методов. Однако, несмотря на быстрое восстановление коронарного кровотока, отмечается плато госпитальной летальности от ОИМ, что позволяет предполагать недостаточную патофизиологическую обоснованность и эффективность данного лечебного подхода. После восстановления кровотока по инфаркт-ответственной артерии, продолжается нарушения функционирования и гибель кардиомиоцитов вследствие реперфузионного повреждения. Механизмы реперфузионного повреждения миокарда связаны с постишемическим повреждением митохондрий и, вследствие этого, развитием при восстановлении кислородного снабжения

тканей выраженного окислительного стресса на тканевом уровне. Быстрое восстановление внеклеточного рН при реперфузии усиливает функционирование  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена и усугубляет «кальциевую перегрузку» кардиомиоцитов, в результате чего формируется их стойкая контрактура. Немаловажную роль играет усугубление эндотелиальной дисфункции, активация провоспалительных цитокинов. Феномен «no-reflow», реперфузионный аритмогенез, «оглушение» миокарда, летальное реперфузионное повреждение кардиомиоцитов (апоптоз и некроз), возникающие в первые минуты и/или часы после возобновления кровотока являются клинико-инструментальным выражением патологических реакций в кардиомиоцитах при реперфузии после длительной ишемии.

Время, в течение которого продолжается реперфузионное повреждение кардиомиоцитов, его объём и возможности эффективной коррекции до конца не выяснены. Таким образом, актуальными остаются проблемы более глубокого изучения патофизиологических механизмов реперфузионного повреждения миокарда и поиск путей для медикаментозного метаболического воздействия у пациентов с ОИМ с целью предотвращения реперфузионной гибели кардиомиоцитов при реваскуляризации.

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Положения, сформулированные в диссертационной работе Д.И. Переверзева, обоснованы четко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов. Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, а также выводы объективны, хорошо аргументированы и основаны на проведенных автором исследованиях. Практические рекомендации соответствуют

содержанию работы и заслуживают одобрения. Д.И. Переверзев проводил разработку концепции исследования, а также планирование, подготовку и проведение исследования на всех его этапах. Автором подготовлены и написаны и все разделы диссертации.

Тема и методология исследования соответствуют заявленной диссертантом специальности. Методы исследования адекватны поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы, логически вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 9 печатных работах (из них 5 статей – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, 2 – в международной базе данных Scopus, 1 патент РФ на изобретение).

Все вышеизложенное позволяет считать степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, высокой.

### **Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Соискателем проведены комплексные исследования по изучению влияния окислительного стресса, формирующегося при ишемии и реперфузии, на системные метаболические показатели (КОС, газовый состав крови, основные метаболиты и т.д.) и локальные структурно-метаболические показатели миокарда (маркеры повреждения и сократительная способность), а так же корректирующего эффекта цитофлавина на вышеобозначенные параметры клинико-биохимического и антиоксидантного статуса у пациентов с острым инфарктом миокарда. Автором впервые выявлены корреляционные связи между параметрами окислительного стресса, формирующегося в процессе ревазуляризации миокарда, и отдельными показателями клинико-биохимического статуса в условиях включения в

сопроводительную терапию цитофлавина, проведена оценка его энергокорректирующего, антигипоксанта и антиоксидантного действия. Новизна выполненных исследований подтверждена патентом на изобретение. Результаты научных исследований Д.И. Переверзева соответствуют поставленным задачам, а также представляют практическую значимость как с позиции теоретической обоснованности знаний о механизмах действия цитофлавина в условиях формирования окислительного стресса, обусловленного ишемией и реперфузией миокарда, так и с позиции практической значимости применения данного препарата в качестве средства для коррекции и профилактики реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, главу «материалы и методы исследования», главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована с помощью 15 таблиц и 4 рисунков. Список литературы содержит 303 отечественных и зарубежных источника.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы. Четко сформулированы цель и соответствующие задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Подробно сформулированы основные положения, выносимые на защиту, описаны методология и методы исследования, степень статистической значимости результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

В первой главе автором представлены обобщенные сведения отечественных и зарубежных авторов о проблемах изучения патофизиологических закономерностей развития реперфузионного повреждения миокарда, а также связи окислительного стресса и реперфузии, и поиска средств метаболической коррекции неблагоприятных патохимических реакций

ишемического/реперфузионного каскада. При ознакомлении с содержанием данной главы складывается впечатление, о том, что диссертант хорошо владеет данной темой и умеет тщательно анализировать материал. Имеются небольшое количество опечаток и неудачных выражений. Например: «При его разложении образуется свободнорадикальный ОН-анион, индуцирующий ПОЛ в кардиомиоцитах, что вызывает повреждение *не только миокарда* [96], но и проводящих путей, в частности синусового узла» (стр. 22); «...поддерживать адгезию *лейкоцитарно-эндотелиальных* клеток» (стр. 27); «Важным преимуществом мексикора, в отличие от триметазидина и милдроната, является его *интактное действие* на бета-окисление жирных кислот» (стр. 45).

Во второй главе содержится детальное описание методологии работы. Представлен объем, материалы и методы исследования, клиническая характеристика исследуемых пациентов, характеристика используемого препарата. Из мелких замечаний следует отметить неудачное наименование группы фармакологических препаратов «*блокаторы ренин-ангиотензина*» (стр. 50 и стр 86), по-видимому, имеются в виду блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа.

Третья глава посвящены собственным исследованиям. Автором подробно, четко и корректно описаны результаты лабораторных, клинических, инструментальных и статистических методов исследования состояния (система ПОЛ / АОЗ, КОС, газовый состав артериальной крови, кислородный статус, содержание метаболитов, показатели глобальной сократительной способности миокарда, маркеры повреждения миокарда и частота развития реперфузионных аритмий у пациентов с ОИМ при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином, а также корреляционные связи между этими показателями).

В заключении приведены основные положения диссертационной работы. Автор обобщает, анализирует и сравнивает полученные результаты. На стр. 99 имеется указание на наличие корреляции в паре «витамин Е – карбоксигемоглобин ( $r = 0,60$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ ))», вместе с тем в разделе

«Результаты исследования» этой корреляции указано не было. Возможно, имеет место техническая неточность.

В завершение работы приведены содержательные и обоснованные выводы, точно соответствующие поставленным целям и задачам, практические рекомендации, логически вытекающие из результатов исследования, и список литературы. Из мелких замечаний следует отметить следующее: в выводах № 1 и 2 указано «...применение цитофлавина после реваскуляризации коронарной артерии...». Однако, цитофлавин вводился пациентам еще и за 30 мин до процедуры реваскуляризации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Указанные мелкие замечания и неточности не снижают общего хорошего впечатления от диссертационной работы. Диссертация вызывает интерес, в связи с чем возникают вопросы для обсуждения и дискуссии:

1. Объясните основные механизмы развития реперфузионных аритмий при ОИМ.

2. Известно, что цитофлавин рекомендуют с осторожностью использовать при сниженном артериальном давлении. Имелись ли в исследуемой группе пациентов лица с гипотензией, анализировалась ли их реакция на воздействие препарата?

3. Цитофлавин является комплексным препаратом. Как Вы считаете, какой из компонентов цитофлавина (янтарная кислота, рибоксин, рибофлавин, никотинамид) наиболее значим для кардиопротективного эффекта.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Разработанная по результатам исследования патогенетическая модель развития реперфузионных нарушений антиоксидантного статуса, транспорта кислорода кровью, метаболических и энергетических процессов в миокарде при проведении реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда и способ коррекции этих нарушений могут быть включены в алгоритм лечения целевой категории пациентов. Может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения «Способ коррекции процессов

перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент 2627458 Российская Федерация, опубликован 08.08.2017).

### **Заключение**

Диссертационная работа Переверзева Дениса Игоревича «Закономерности развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и его коррекция», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, является оригинальным, законченным научным трудом. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения 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, Денис Игоревич Переверзев, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

### **Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

  
Е.Н. Сазонова

ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровский край, г. Хабаровск, 680000

Тел: +7 (4212) 30-53-11, +7 (4212) 22-72-26

E-mail: [rec@mail.fesmu.ru](mailto:rec@mail.fesmu.ru)

Сайт: <http://www.fesmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук Е.Н. Сазоновой заверяю.

Проректор по общим вопросам ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

  
Кравченко Д.И.

31.08.2021

