

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Быкова Владимира Валерьевича

на диссертацию

Золотарева Алексея Александровича

«Гемостатический потенциал крови при метаболическом синдроме и фармакотерапии его симптомокомплексов (клиническое исследование)»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. В последние годы неуклонно растет частота выявления метаболического синдрома. Данная патология существенно повышает риски формирования тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними тромбгеморрагических осложнений. Несмотря на то, что отдельные составляющие метаболического синдрома общепризнаны в качестве предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, вопрос о комплексном влиянии самого синдрома на систему гемостаза до сих пор изучен недостаточно.

Базовые принципы ведения пациентов с метаболическим синдромом традиционно основаны на немедикаментозных подходах (модификация рациона питания, физическая активность, редукция висцерально-эктопических жировых отложений). В то же время узкоспециализированные схемы фармакотерапии, направленные на коррекцию гемостатического потенциала крови при отсутствии у больного тромботических эпизодов в анамнезе, на сегодняшний день не разработаны. В этих условиях основным доступным фармакологическим инструментом остается коррекция отдельных проявлений метаболического синдрома, оказывающих прямое или опосредованное влияние на систему гемостаза.

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации. Автором впервые выполнена комплексная фармакологическая оценка гемостатического потенциала нативной крови у больных с метаболическим синдромом. Использование нативной крови позволило исследовать процессы гемокоагуляции без предварительной стабилизации образца антикоагулянтами, минимизируя тем самым влияние пробоподготовки на оцениваемые параметры.

Автор убедительно доказал, что нарушения гемостаза при данной патологии носят **системный** характер, затрагивая как начальные этапы образования тромбина, так и фибриногенез.

Для фундаментальной и клинической фармакологии важное значение имеет оценка плеiotропной антикоагулянтной активности статинов. Соискателем впервые показано, что применение аторвастатина и розувастатина сопровождалось снижением активности тромбина и удлинением периода желирования крови, при этом в исследованных диапазонах доз выраженной дозозависимости выявленного эффекта не установлено.

Особый интерес представляет показанный эффект комбинированного применения низких доз ацетилсалициловой кислоты и статинов: данная комбинация демонстрирует дополнительное гиполипидемическое действие и приводит к достоверному снижению уровня фактора X.

Кроме того, автором показано, что достижение целевых значений артериального давления ассоциировано со снижением выраженности прокоагулянтного фенотипа вне зависимости от используемого класса антигипертензивных средств. При этом впервые продемонстрирована неоднозначность влияния моно- и комбинированных схем антигипертензивной терапии на гемостатический потенциал, что подчеркивает сложную зависимость системы гемостаза от лекарственной нагрузки и позволяет осуществлять неспецифическую коррекцию прокоагулянтного статуса.

Отдельного внимания заслуживает оценка функционального состояния эндотелия во взаимосвязи с изменениями гемостатического потенциала, что позволяет комплексно рассматривать влияние фармакотерапии на патогенетически взаимосвязанные звенья сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Достоверность полученных автором результатов обеспечивается достаточным объёмом клинического материала, четким соблюдением дизайна исследования, а также применением комплекса современных лабораторных, инструментальных и статистических методов. Сформулированные соискателем выводы и практические рекомендации строятся на детальном анализе собранных первичных данных, согласуются с имеющимися представлениями в данной области и подтверждаются публикацией 7 печатных работ по теме диссертации (включая 3 статьи в рецензируемых изданиях из перечня ВАК / Scopus).

Значимость результатов для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов. Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции отдельных компонентов гемостатического фенотипа

при фармакологической коррекции метаболических нарушений и создают предпосылки для дальнейшего изучения их прогностической значимости.

Результаты имеют также прямую прикладную ценность. Они создают предпосылки для дальнейшего развития персонализированных подходов к антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии с учетом индивидуальных особенностей гемостатического фенотипа. Представленные данные также позволяют рассматривать низкочастотную пьезотромбоэластографию как перспективный инструмент фармакодинамического мониторинга влияния лекарственных средств различных классов на систему гемостаза.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus, 4 тезиса представлено в материалах международных и российских конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация выстроена по классическому типу, изложена на 131 странице машинописного текста, включает 24 таблицы и 13 рисунков. Список литературы содержит 268 публикаций (из них 230 — зарубежные).

Во введении четко аргументирована актуальность темы, сформулированы научная новизна, практическая значимость, цель и соответствующие ей задачи.

В главе **«Обзор литературы»** систематизированы современные представления о роли компонентов метаболического синдрома в развитии нарушений гемостаза; анализируются существующие фармакологические подходы к их коррекции.

Глава **«Материалы и методы исследования»** содержит подробное описание исследуемых групп, критериев включения и исключения; в ней описаны схемы лечения и использованные диагностические системы. Для статистической обработки полученных результатов использован комплекс методов, соответствующих основным задачам исследования.

В главе **«Результаты исследования»** последовательно и наглядно представлены данные о влиянии статинов, ацетилсалициловой кислоты и вариантов антигипертензивной терапии на гемостатический потенциал нативной крови и функцию эндотелия. Показано, что применение данных лекарственных средств по отдельности и в комбинациях сопровождается изменениями показателей системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом различной степени выраженности.

В «**Заключении**» автор обобщает полученные результаты.

«**Практические рекомендации**» сформулированы на основании полученных результатов и отражают возможные направления их клинического применения.

«**Выводы**» логично вытекают из результатов проведенного исследования и констатируют достижение цели посредством решения поставленных задач.

Автореферат достоверно отражает суть исследования и полученные результаты; соответствует требованиям п. 25 Положения о присуждении учёных степеней.

При общем благоприятном впечатлении от диссертационного исследования в результате ознакомления с работой возник ряд вопросов, требующих пояснения автора:

1. Какие молекулярные механизмы, по мнению автора, могут лежать в основе антикоагулянтного действия статинов? В какой степени этот эффект может быть независим от их основного гиполипидемического действия?

2. При комбинированном применении статинов и ацетилсалициловой кислоты выявлено достоверное снижение уровня фактора X. Как, по мнению автора, можно объяснить данный эффект?

3. Учитывая сложный характер нарушений гемостаза при метаболическом синдроме, проводился ли многофакторный статистический анализ для определения независимого вклада действия отдельных лекарственных средств в изменение гемостатического потенциала?

4. Каким образом учитывалось влияние исходных различий между группами пациентов, в частности тяжести артериальной гипертензии, при оценке связи лекарственной нагрузки с изменениями гемостатического потенциала?

Полученные в работе результаты представляют основу для дальнейшего изучения взаимосвязи изменений гемостатического профиля с клиническими исходами, что может способствовать уточнению их прогностической значимости и расширению возможностей практического применения.

Обозначенные вопросы и высказанное пожелание носят дискуссионный характер и не снижают ценности диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Золотарева Алексея Александровича «Гемостатический потенциал крови при метаболическом синдроме и фармакотерапии его симптомокомплексов (клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке и фармакологической коррекции гемостатического потенциала у больных с метаболическим синдромом, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, полноте изложения диссертационная работа Золотарева Алексея Александровича соответствует требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Старший преподаватель кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук



Быков Владимир
Валерьевич

Адрес: 634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2

Телефон: 8 (3822) 901-101 доб. 1934

E-mail: bykov.vv@ssmu.ru

Подпись Быкова В.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

СибГМУ Минздрава России



Терехова М.В.

« 04 » сентября 2026 г.