

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Гвалдина Дмитрия Юрьевича
«ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В
РАЗРАБОТКЕ ИНДИКАТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.04 – Биохимия

Актуальность темы представленной диссертации не вызывает сомнений, поскольку до сих пор не ясны многие аспекты патогенеза постперикардотомного синдрома, не определен спектр возможных прогностических маркеров, что в сочетании с применением неспецифических диагностических критериев существенно осложняет выбор необходимой терапии и влечет за собой развитие таких жизнеопасных осложнений, как тампонада сердца. В настоящее время известно, что постперикардотомный синдром развивается в рамках системного воспалительного ответа и сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов. Поэтому исследование роли окислительного стресса и воспаления в механизмах развития постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, и поиск возможных биомаркеров и предикторов постоперационных осложнений на сердце, предпринятые автором работы, представляются весьма актуальными. Среди достоинств работы – применение результатов проведенных экспериментов для разработки тестов, основанных на определении активности миелопероксидазы, аргиназы и арилэстеразной активности параоксоназы, которые могут быть использованы в целях прогнозирования развития постперикардотомного синдрома. Кроме того, автор выделяет такие высокочувствительные показатели, как супероксидустраняющая активность, уровень пероксиредоксина-1, содержание асимметричного диметиларгинина

в плазме крови, которые могут быть также использованы на этапе диагностики и мониторинга синдрома.

Научная новизна исследований

Автором впервые проведено комплексное исследование содержания продуктов перекисного окисления, состояния антиоксидантной системы, активности провоспалительного фермента миелопероксидазы и арилэстеразной активности противовоспалительного фермента параоксоназы, проанализированы изменения активности и уровня медиаторов эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца в послеоперационный период, что является несомненным достоинством работы. Гвалдиным Д.Ю. показано увеличение активности аргиназы в эритроцитах и уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA) в плазме крови после прямой реваскуляризации миокарда, установлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями ИЛ-1 β и Ptx1 в плазме крови пациентов с постперикардотомным синдромом, обнаружены дисбаланс в работе антиоксидантных ферментов в крови и перикардальной жидкости больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, отмечена напряженность в работе тиолдисульфидной системы на ранних сроках развития исследуемого синдрома. Данные, полученные диссертантом, были обобщены в виде гипотетической интегральной схемы, отражающей роль продуктов ПОЛ, антиоксидантных и прооксидантных ферментов, медиаторов эндотелиальной дисфункции и провоспалительных цитокинов в механизмах развития постперикардотомного синдрома.

Научно-практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенного исследования состоит в том, что выяснение механизмов, определяющих взаимосвязь системного воспалительного ответа, свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования, позволяет найти оптимальные пути решения ряда фундаментальных и прикладных биологических и

медицинских проблем. Практическая значимость диссертационной работы заключается в расширении спектра биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования развития постперикардитомного синдрома. Предложенные способы позволят в краткие сроки оценить вероятность исследуемого синдрома и выделить группу риска больных для целенаправленной терапии. Исследование роли окислительного стресса и воспаления в развитии постперикардитомного синдрома после прямой реваскуляризации миокарда вносит вклад в понимание патогенетических механизмов данного осложнения и позволяет определить мишени для превентивной терапии.

Структура диссертации и автореферата

Структура диссертации стандартна для работ подобного рода. Работа написана на 197 страницах текста. В диссертации представлены: введение, литературный обзор, глава, содержащая описание материалов и методов исследования, глава с результатами исследования и их обсуждением, заключение, выводы, список литературы (376 источников). Иллюстративный материал включает 15 таблиц и 43 рисунка. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы.

В диссертационной работе представлен достаточно обстоятельный литературный обзор, в котором обобщаются данные об участии активных форм кислорода в системном воспалительном ответе, дана характеристика ферментов и неферментативных компонентов антиоксидантной системы, рассмотрена роль медиаторов эндотелиальной дисфункции в патогенезе послеоперационных осложнений, приведены сведения о провоспалительных цитокинах и их патофизиологических функциях. Обзор литературы включает данные большого числа как отечественных, так и зарубежных источников.

Экспериментальная часть работы выполнена на хорошем научно-методическом уровне с использованием современных биохимических методов. Все методы подробно описаны во второй главе и могут быть легко воспроизведены. Результаты исследования подвергались статистической

обработке с применением непараметрического критерия Манна-Уитни и рангового коэффициента корреляции Спирмена.

В третьей главе приводятся результаты исследования интенсивности свободнорадикального окисления (содержания продуктов перекисного окисления липидов), активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионпероксидаза и глутатион-S-трансферазы), оксидазной активности церулоплазмينا, уровня восстановленного глутатиона и пероксиредоксина-1, состояния эритроцитарных мембран по уровню внеэритроцитарного гемоглобина и суммарной пероксидазной активности, активности миелопероксидазы и арилэстеразной активности параоксоназы, содержания стабильных метаболитов оксида азота нитритов/нитратов, асимметричного диметиларгинина и активности аргиназы, уровень провоспалительных цитокинов - интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-8 - в плазме и перикардиальной жидкости больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Показано увеличение уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме и перикардиальной жидкости больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование, обнаружен дисбаланс в работе супероксиддисмутаза и каталазы, напряженность в работе ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы, обнаружено нарушение стабильности эритроцитарных мембран у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда, установлено повышение уровня и активности медиаторов эндотелиальной дисфункции, асимметричного диметиларгинина и аргиназы в послеоперационный период, отмечена сверхпродукция провоспалительных цитокинов после проведения аортокоронарного шунтирования. Автор подчеркивает, что наиболее выраженные изменения исследуемых показателей были характерны для пациентов с постперикардиотомным синдромом. По результатам исследования сделано предположение о развитии быстрой формы постперикардиотомного синдрома.

Материалы, представленные в этих главах, достаточно объемны.

В заключении диссертант приводит гипотетическую схему, отражающую роль продуктов ПОЛ, антиоксидантных и прооксидантных ферментов, медиаторов эндотелиальной дисфункции и провоспалительных цитокинов в механизмах развития постперикардотомного синдрома.

Выводы, сделанные автором, теоретически обоснованны и экспериментально подтверждены.

Основные положения диссертационной работы представлены в 10 публикациях, в том числе в изданиях из списка ВАК - 5 статей (из них в журналах, реферируемых в базе данных Scopus – 3 статьи). Получен патент РФ на изобретение - Сидоров Р.В., Милютин Н.П., Гвалдин Д.Ю., Щетко В.Н., Лихачев-Мищенко О.В., Внуков В.В. "Способ прогнозирования постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование" № 2619218 от 12 мая 2017 г. Оформлена патентная заявка - «Способ прогноза развития постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование» №2016129678 от 13 октября 2016 г.

В то же время работа не лишена и некоторых недостатков:

1. В диссертации не приведено обоснование выбора параметров, анализируемых в случае использования различных биоматериалов (эритроцитов, плазмы, перикардальной жидкости).

2. Результаты, представленные в виде таблиц, частично повторяют данные, представленные на рисунках.

3. Не обсуждены возможные причины разнонаправленных изменений активности ферментов глутатионовой антиоксидантной системы, хотя компоненты последней, функционирующие как единое целое, обычно подвергаются регуляции за счет сходных механизмов.

4. Следовало бы более подробно остановиться на преимуществах описываемых в работе прогностических тестов по сравнению с уже используемыми на практике.

