

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационное исследование Антроповой Ирины Петровны «Роль исходного функционального состояния системы гемостаза в реакции на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование крупных суставов)», представленное на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность исследования. Изучение роли исходного состояния физиологической системы в формировании её ответной реакции на воздействия и повреждения различного рода является одной из ключевых проблем физиологии.

Известно, что в адаптации организма к различным факторам среды, важную роль играет система крови вообще и система гемостаза в частности. Особую значимость система гемостаза приобретает при травмах, кровопотерях, хирургических операциях. В связи с чем, диссертационное исследование И. П. Антроповой на тему: «Роль исходного функционального состояния системы гемостаза в реакции на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование крупных суставов)» является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Обоснованность и достоверность результатов исследования подтверждена математической обработкой данных, полученных на современных диагностирующих приборах и широкой апробацией материалов работы на международных и всероссийских конференциях, конгрессах, а также на ряде съездов травматологов – ортопедов и IV съезде физиологов Урала. Положения, выносимые на защиту созвучны с целью и задачами.

Новизна исследования заключается в выявлении межсистемной связи между исходным функциональным состоянием системы гемостаза и ее реакцией на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование

крупного сустава). Исключительно новые данные о разнонаправленных изменениях функционирования коагуляционной, антикоагулянтной, фибринолитической систем в пожилом возрасте у мужчин и женщин.

Теоретико-практическая ценность исследований не вызывает сомнений в обосновании роли исходного функционального состояния всех звеньев и систем гемостаза в адаптационных реакциях на экстремальное воздействие с использованием в качестве повреждающего воздействия стандартные операции по эндопротезированию крупных суставов. В тоже время, обоснована целесообразность применения различных схем профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов, перенесших подобные операции. Это подтверждается получением патента на оригинальный способ определения длительности антитромботической профилактики после хирургических операций (патент РФ на изобретение № 2423697), а также внедрением результатов исследования в научно-исследовательскую и практическую работу ряда ведущих профильных медико-биологических научных центров уральского региона. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ «ФГБУ УНИИТО им В.Д. Чаклина» Минздрава России и является фрагментом комплексной темы «Изучение функционального состояния и механизмов компенсации гемостатического потенциала крови при травме». Работа поддержана Программой фундаментальных исследований УрО РАН (ИИФ УрО РАН) №12-П-4-1020 «Исследование механизмов иммунологической регуляции функций в норме и при патологии».

Оценка содержания и завершенности диссертации. Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического списка, включающего 136 отечественных источника и 254 зарубежных.

Во *введении* диссертант представила наименее изученные вопросы систем и звеньев гемостаза при хирургическом воздействии, подчеркнула практическую неразработанность методических подходов к дозированному повреждению тканей, в частности, к первичному эндопротезированию крупного сустава. Цель исследования обоснованна, задачи поставлены корректно и отражают значение поставленной на обсуждение проблемы.

В *главе 1* представлена информация по современным представлениям о функционировании системы гемостаза. Рассмотрены возрастные и половые аспекты функционирования состояния системы гемостаза и особенности влияния оперативного вмешательства на систему гемостаза.

Диссертантом изучен опыт научных исследований иностранных и отечественных ученых, широко использованы источники последних 5 лет. Особый научный интерес, на мой взгляд, является рассмотрение автором вопроса влияния исходного функционального состояния системы гемостаза в условиях предоперационной профилактической коррекции гемокоагуляции антикоагулянтными препаратами и ингибитором фибринолиза.

Структура и методология диссертационного исследования с использованием комплекса современных методик отражена в *главе 2*. Автором представлены организация исследования, виды фармакологического воздействия на систему гемостаза, методы исследования эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза, а также методы исследования формирования и лизиса сгустка крови, оценки выраженности воспалительной реакции и определения объема кровопотери при хирургическом повреждении. Среди приборно-аппаратных комплексов автором были использованы современные технологии, имеющие регистрационное удостоверение: полуавтоматический фотометр Stat Fax 3300, шейкер – инкубатор Stat Fax 2200, автоматическое промывочное устройство Stat Fax 2600, иммуноферментный анализатор Stat Fax 2100, автоматический коагулометр ACL-200 и компьютеризированный тромбоэластограф TEG 5000.

В *главе 3* с целью оценки исходного функционального состояния системы гемостаза диссертантом было исследовано состояние эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев, а также формирование и лизис сгустка в крови. Обоснованы взаимосвязи между компонентами коагуляционной, антикоагулянтной, фибринолитической систем в отношении ассоциированности увеличения концентрации фибриногена, ускорения полимеризации фибрина и нарастания прочности сгустка с повышением концентрации антитромбина III, протейна С, плазминогена. Выявлено, что разнонаправленные изменения в функционировании системы гемостаза усиливаются с возрастом, что, по мнению автора, свидетельствует о снижении устойчивости и повышении риска нарушения баланса в системе гемостаза с возрастом. Резюмируя полученные данные, диссертант делает вывод о том, что сбалансированность в системе гемостаза достигается различными способами, что, в свою очередь, дает основание предположить, что способ достижения баланса может оказать влияние на реакцию системы гемостаза при хирургическом повреждении.

В *главе 4* представлено исследование реакции эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза на операционную травму в зависимости от исходного уровня их активности. В ходе анализа, автором было выявлено, что на реакцию системы гемостаза в ответ на стандартное хирургическое повреждение существенное влияние оказывает исходное состояние каждого из звеньев. Определенный интерес представляет тот аспект, что исходная функциональная активность систем плазменного звена определяет уровень коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза лишь на раннем послеоперационном этапе, а исходная активность эндотелиального и тромбоцитарного звеньев оказывает влияние на течение гемокоагуляционных процессов в периоде не менее двух недель после хирургического повреждения.

В *главе 5* освещается вопрос влияния характера операционной травмы на течение гемостазиологической реакции у лиц с различной исходной гемокоагуляционной активностью. С этой целью, диссертант использовал в

исследовании две различные по локализации, травматичности и другим характеристикам стандартные операции – эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава. В результате корреляционного анализа, автором установлено, что особенности реакции системы гемостаза, обусловленные типом стандартной ортопедической операции, имеют зависимость от исходной гемокоагуляционной активности.

В *главе 6* дана оценка влиянию исходного состояния системы гемостаза в реакции на операционную травму в условиях блокирования плазминогена и тромбина. В качестве модели блокады плазминогена, диссертант использовал транексамовую кислоту, а в качестве модели блокады тромбина – дабигатраном. Представлены данные о концентрации плазминогена, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, протеина С, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина, Хагеман-зависимом лизисе, протромбиновом времени, количестве тромбоцитов, тромбозластографических показателях, а также активности ингибитора активатора плазминогена I типа, антитромбина III, бета – тромбoglobулина до и после операции в группах с использованием и без использования транексамовой кислоты. Существенно отметить, что проведя множественный анализ полученных данных, автором было выявлено, что особенности, связанные с влиянием используемого вида фармакологической коррекции, проявляются у пациентов и с исходно низкой, и с исходно высокой коагуляционной активностью.

Были проанализированы данные о активированном частичном тромбопластиновом времени свертывания, международном нормализованном отношении, тромбиновом времени, Хагеман-зависимом фибринолизе, количестве тромбоцитов, тромбозластографических показателях; концентрации плазминогена, фибриногена, протеина С, фактора фон Виллебранда; активности антитромбина III и бета – тромбoglobулина до и после операции в группах с различной исходной гемокоагуляционной активностью при использовании и без использования дабигатрана. Это позволило, диссертанту выявить отличительную особенность реакции системы гемостаза на

активности эндотелиального, тромбоцитарного, плазменного звеньев у пациентов перед проведением им операции по эндопротезированию крупного сустава нижних конечностей.

Выводы диссертации следуют из полученных автором результатов и указывают на достижение поставленной цели и задач исследования. Формулировка выводов в полной мере отражает полученные данные.

Полнота опубликования результатов диссертации соответствует предъявляемым требованиям ВАК МОиН РФ. Основные материалы диссертации в достаточной степени отражены в 63 печатных работах, в том числе 15 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК МОиН РФ.

Автореферат диссертации отражает ключевые моменты диссертации, написан грамотным научным языком, легко читается.

Несмотря на общую положительную характеристику работы, в качестве **замечания** следует отметить, что на протяжении всей диссертации многие научные термины даны в виде аббревиатуры, что затрудняет восприятие работы.

В ходе чтения диссертации возникли следующие **вопросы** к автору:

1. Как может соотноситься наличие дефектов в системе гемостаза и принадлежность к одному из выделенных Вами типов исходного состояния системы гемостаза?
2. В работе проанализировано различные типы ортопедических стандартных хирургических операций, будут ли проявляться выявленные вами закономерности при типовых операциях на других органах?
3. В формуле, полученной путем регрессионного анализа, фигурирует тип анестезии, показано, что он влияет на уровень кровопотери. В какой степени это влияние может быть опосредовано системой гемостаза?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Антроповой Ирины Петровны «Роль исходного функционального состояния системы гемостаза в реакции на стандартное хирургическое повреждение (эндопротезирование крупных суставов)», представленное на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов решена актуальная научная задача в области физиологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по достоверности и обоснованности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и Науки РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по заявленной специальности 03.03.01 – «Физиология».

Официальный оппонент:

профессор кафедры

теоретических основ физической культуры

ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный

педагогический университет»

доктор биологических наук, профессор



Павлова В.И.

Подпись доктора биологических наук,

профессора Павловой В.И. заверяю

Начальник отдела кадров ЧГПУ



Привалова Г.В.

454080, Челябинск, пр. Ленина, д. 69,

ФГБОУ ВПО «ЧГПУ» +7(351) 216-57-14, pavlovavi@cspu.ru

Отзыв официального оппонента поступил 12.11.2014

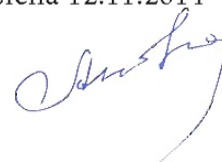
Учен. секр. Совета Д 004.027.01



И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена 12.11.2014

Соискатель



И.П. Антропова