

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Луговской Светланы Алексеевны на диссертационную работу Ермакова Алексея Игоревича «Р-селектин и микровезикулы тромбоцитарного происхождения в лабораторной оценке функциональной активности тромбоцитов у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы диссертационного исследования

Антиагрегантные лекарственные препараты, подавляющие функцию тромбоцитов, выступают на сегодняшний день основными агентами в патогенетической терапии сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклеротические поражения периферических артерий. В случае высоких рисков атеротромбоза при неблагоприятном течении заболевания может быть использована двойная антиагрегантная терапия, включающая сочетание ацетилсалициловой кислоты и одного из широко используемых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Для достижения наилучшего терапевтического эффекта и безопасности применяемого лечения была предложена концепция «терапевтического окна», которая оценивается по данным тестирования функциональной активности тромбоцитов при использовании различных лабораторных методов. Анализ функциональной активности тромбоцитов в цельной крови методом проточной цитометрии позволяет анализировать две специфические модификации мембраны тромбоцитов - количество рецепторов GP IIb-IIIa и экспонирование Р-селектина на клеточной мембране, что соответствует степени активации тромбоцитов. Однако на сегодняшний день при оценке функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии уделяется недостаточно внимания, отсутствуют единый протокол исследования, достоверные референтные интервалы для данного показателя и метода, а также правильность в интерпретации результатов лабораторного исследования при оценке эффективности антиагрегантными препаратами.

В этой связи тема диссертации Ермакова Алексея Игоревича, посвященной

оптимизации метода исследования и разработке современного подхода к лабораторной оценке функциональной активности тромбоцитов, является актуальной для медицинской науки и практики.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертационного исследования обеспечены продуманной методологией исследования, репрезентативным объемом исследованного материала. Автором проведен детальный анализ современного состояния проблемы оценки функциональной активности тромбоцитов различными лабораторными методами, определены границы референтных интервалов на достаточной выборке. Работа выполнена с применением современных лабораторных технологий на высоком методическом уровне.

Диссертационное исследование Ермакова А. И. включает ряд выводов, которые можно считать новаторскими для лабораторной медицины. В работе впервые предложены стандартизированные подходы к преаналитическому и аналитическому этапам оценки относительного содержания Р-селектина на тромбоцитах с помощью проточной цитометрии. После чего были впервые определены референтные интервалы для относительного количества Р-селектина на тромбоцитах согласно рекомендациям CLSI C28-A3. Эти интервалы учитывают различия по полу и возрасту: отдельно для женщин репродуктивного возраста и для мужчин, а также женщин старше 55 лет.

В работе было впервые изучено содержание тромбоцитарных микровезикул (CD9+CD41+) у пациентов с ОЗАНК, получающих двойную антиагрегантную терапию. Их количество оказалось сопоставимым со здоровыми людьми, но достоверно ниже, чем у пациентов с активацией системы гемостаза, например, при новой коронавирусной инфекции.

Кроме того, автором был впервые проведён клинико-экономический анализ сравнения двух технологий: проточной цитометрии и оптической агрегатометрии, который показал, что несмотря на более высокую прямую себестоимость цитометрического исследования, в итоге, за счёт сокращения сроков госпитализации и уменьшения выплат по листам нетрудоспособности, показатель «затраты-эффективность» (CER) для проточной цитометрии оказался ниже, что дает возможность внедрять данную технологию в клиниках.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование экспрессии Р-селектина на поверхности активированных тромбоцитов, а также анализ содержания микровезикул в плазме крови, способствует углублению представлений о патогенетических механизмах активации тромбоцитов и процессах микровезикуляции, сопровождающих клеточную активацию в системе гемостаза.

Оценка функциональной активности тромбоцитов с помощью метода проточной цитометрии позволяет персонализировано определять эффективность терапии и своевременно корректировать схему двойной антиагрегантной терапии у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей.

Определение уровня Р-селектина методом проточной цитометрии может быть рекомендовано для включения в перечень исследований по функциональной активности тромбоцитов в клинко-диагностических лабораториях.

Разработанные критерии оценки эффективности двойной антиагрегантной терапии могут быть применимы также для мониторинга терапии при заболеваниях, обусловленных атеросклерозом артерий других бассейнов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на защиту в диссертации Ермакова Алексея Игоревича, выводов и практических рекомендаций обеспечивается правильным определением контингента обследованных пациентов, использованием современных сертифицированных методов исследования и адекватных критериев для статистического анализа. Дизайн и методология исследования базируются на теоретической основе, сформированной благодаря всестороннему изучению диссертантом большого количества отечественных и зарубежных литературных источников данного научного направления.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Ермакова А.И. является комплексным исследованием, выполненным на стыке двух научных специальностей и соответствует формулам научной специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки): п.2, п.3, п.12; 1.5.4. Биохимия: п.1, п.10.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры биологической и общей химии имени В.В. Соколовского ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава Российской Федерации и практическую работу Центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 122 машинописного текста, содержит 19 таблиц и 29 рисунков. Диссертация включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, главу собственных результатов и их обсуждения, заключение с выводами, практическими рекомендациями и списка цитированной литературы. Список литературы включает 157 источников (30 отечественных и 127 зарубежных).

В введении представлена актуальность темы и степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

В обзоре литературы изложены современные представления о сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, фармакологической профилактике артериальных тромбозов антиагрегантными препаратами. Основное внимание уделено лабораторным методам определения функциональной активности тромбоцитов при оценке эффективности двойной антиагрегантной терапии.

Вторая глава посвящена описанию основных обследуемых групп и методов исследования. Представлена клиническая характеристика (пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей, группа сравнения и контрольная группа без патологии системы гемостаза) и данные об использованных лабораторных методах и методах статистической обработки. Подробно изложена стандартизация преаналитического и аналитического этапов для определения экспрессии Р-селектина методом проточной цитометрии. В

результате стандартизации протокола исследования достигнуты полная автоматизация сбора данных на проточном цитометре и сокращение объема реактивов, что позволяет использовать этот тест в неспециализированных клинико-диагностических лабораториях.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Автором проведена детальная оценка чувствительности и специфичности основных лабораторных методов оценки функциональной активности тромбоцитов. Определены критерии эффективности (точка «cut-off»), обладающие наибольшей диагностической ценностью - снижение относительного количества тромбоцитов, позитивных по Р-селектину, после индукции АДФ менее 12,0% является показателем эффективности двойной антиагрегантной терапии.

Впервые проведен клинико-экономический анализ 2-х технологий по оценке функции тромбоцитов методом проточной цитометрии и агрегатометрии у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей, принимающих двойную антиагрегантную терапию. Полученные результаты позволили сократить пребывание пациента на стационарном лечении в среднем на 5 дней, а также предотвратить повторные тромботические события на 12,5%, что уменьшает финансовые затраты не только для медицинского учреждения, но и для системы здравоохранения в целом.

Внедрение показателя экспрессии Р-селектина на тромбоцитах методом проточной цитометрии в практическую деятельность лаборатории упрощается тем, что в данной работе рассчитаны на достаточной большой выборке референтные интервалы, которые учитывают возраст и гендерную принадлежность обследуемых лиц. Более того, установленные референтные интервалы для уровня Р-селектина на поверхности тромбоцитов вне активации могут быть использованы для выявления преаналитических ошибок, приводящих к спонтанной активации тромбоцитов, а при индукции активации - для диагностики некоторых форм тромбоцитопатий.

Необходимо отметить наглядность материала, который иллюстрирован большим количеством информативных таблиц и рисунков. Работа изложена хорошим литературным языком и содержит лишь единичные опечатки и стилистические неточности.

Полученные данные обобщены и сопоставлены с результатами, представленными в литературе. Все основные научные положения, выводы и

практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, выводы достоверны и отражают основные результаты проведенного исследования. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы.

В автореферате представлено краткое аналитическое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационной работы. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Тема диссертации соответствует заявленным специальностям: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 1.5.4. Биохимия. Данные работы полностью отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Ермакова Алексея Игоревича на тему «Р-селектин и микровезикулы тромбоцитарного происхождения в лабораторной оценке функциональной активности тромбоцитов у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии с целью оценки эффективности антиагрегантной терапии, что имеет существенное значение для лабораторной отрасли, поскольку способствует персонализации медицины и повышению эффективности профилактики и лечения тромботических осложнений.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему представленных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия, а ее автор, Ермаков Алексей Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские

науки) и 1.5.4. Биохимия, а ее автор, Ермаков Алексей Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) и 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической лабораторной диагностики
с курсом лабораторной иммунологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«20» августа 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Луговской Светланы Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

д.м.н., доцент

«22» августа 2026 г.



/Шестакова Е.А. /

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, e-mail: rmapo@rmapo.ru, тел. +7 (495) 680-05-99 доб. 900.