

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Донцова Владислава Викторовича на тему: «Аминотиолы при хирургической реваскуляризации миокарда», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

### **Актуальность избранной темы**

Ишемическая болезнь сердца остаётся ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, требуя проведения реваскуляризации миокарда у множества пациентов. Несмотря на значительные достижения в хирургической технике и периоперационном ведении, летальность при коронарном шунтировании сохраняется на высоком уровне как в ранний послеоперационный период, так и в отдалённые сроки, а частота осложнений остаётся существенной проблемой современной кардиохирургии. В основе прогрессирования ишемической болезни сердца и развития послеоперационных осложнений лежит дисфункция эндотелия в сочетании с повышенным окислительным стрессом, которые признаны значимыми прогностическими маркерами патологии сердечно-сосудистой системы. Указанные патогенетические механизмы являются результатом нарушения баланса между генерацией активных форм кислорода и мощностью антиоксидантных систем защиты организма.

Окислительный стресс приводит к значительному увеличению внутриклеточной и внеклеточной концентрации активных кислородных радикалов, включая супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильные радикалы и пероксинитрит, которые вызывают структурные и функциональные повреждения клеточных компонентов, включая мембранные липиды, белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту. Известно, что окислительный дисбаланс тесно связан с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, такими как гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение и ожирение, и является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии. При коронарном шунтировании окислительный стресс и сопутствующее ишемическо-реперфузионное повреждение играют существенную роль в развитии таких грозных осложнений, как пароксизмальная фибрилляция предсердий, ранний тромбоз созданных анастомозов, острая почечная и лёгочная недостаточность.

Аминотиолы плазмы крови, включая восстановленный глутатион, представляют собой ключевую линию защиты от окислительного повреждения тканей. Тиолсодержащие соединения являются субстратами для антиоксидантных

ферментов, участвуют в процессах биотрансформации ксенобиотиков и восстановлении окисленных белковых молекул. При развитии патологических состояний, ассоциированных с избыточным окислительным стрессом, наблюдается общее увеличение системной потребности в доступных аминотиолах для реализации протективных механизмов. Несмотря на то, что отдельные исследования демонстрируют изменения концентраций аминотиолов в периоперационном периоде коронарного шунтирования, имеющиеся данные остаются фрагментарными, противоречивыми и недостаточными для полного понимания метаболических трансформаций этой системы.

Чёткого представления о динамике концентраций глутатиона, общего цистеина, гомоцистеина и цистеинглицина в системном кровообращении в ранний и отдалённый послеоперационные периоды отсутствует. Вместе с тем плазменный пул аминотиолов оказывает двустороннее влияние: с одной стороны, определяет интенсивность обменных процессов этих соединений в сердечной и сосудистой ткани, а с другой стороны, может отражать качество функционирования локальных защитно-адаптивных систем. Коронарное шунтирование представляет собой мощный триггер, активирующий стрессовые и адаптационные программы организма, способные существенно модифицировать метаболические потоки аминотиолов. Однако на сегодняшний день отсутствует достаточная информация о характере указанных модификаций, их временной динамике и взаимосвязи с функциональными показателями сократимости миокарда.

Для полного понимания изменений аминотиоловой системы при ишемической болезни сердца и в периоперационном периоде коронарного шунтирования необходимо выявление не только изменений абсолютных концентраций отдельных маркеров окислительного стресса, но и установление паттернов их взаимодействия и взаимовлияния с клинико-инструментальными показателями. Идентификация независимых предикторов развития послеоперационных осложнений на основе исследования системы аминотиолов может привести к разработке новых подходов к предоперационной подготовке и интенсивной терапии пациентов в послеоперационном периоде, что позволит снизить частоту и тяжесть неблагоприятных событий и повысить эффективность хирургической помощи пациентам с ишемической болезнью сердца в целом.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационного исследования Донцова Владислава Викторовича «Аминотиолы при хирургической реваскуляризации миокарда» является крайне актуальной.

Цель исследования: определить роль уровня маркеров окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда.

Для достижения поставленной цели автором сформулировано три задачи: определить уровень концентрации аминотиолов в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда; сопоставить уровень маркеров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с клиническими и инструментальными данными, с целью выявления корреляции в дооперационном, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах и изучить динамику изменения уровней маркеров окислительного стресса в раннем и отдаленном послеоперационном периодах после реваскуляризации миокарда.

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

Обоснованность научных положений подтверждается глубоким анализом теоретических основ патофизиологии окислительного стресса при ишемической болезни сердца и хирургической реваскуляризации миокарда. Диссертантом изучены и проанализированы научные положения, сформулированные отечественными и ведущими зарубежными учеными (240 источников литературы, в том числе 205 зарубежных) в области кардиохирургии, биохимии окислительного стресса и маркеров антиоксидантной защиты.

Следует отметить, что автором корректно использованы современные научные методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Основу исследования составил комплексный анализ динамики аминотиолов в плазме крови с применением метода жидкостной хроматографии, что обеспечило надежность и воспроизводимость получаемых данных.

Достоинство диссертационного исследования состоит в том, что автором впервые в отечественной и мировой литературе выполнен комплексный анализ системы аминотиолов (глутатион, цистеин, гомоцистеин, цистеинилглицин, S-аденозилметионин, S-аденозилгомоцистеин) в периоперационном периоде коронарного шунтирования с долгосрочным наблюдением (до 12 месяцев).

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается перечисленными ниже фактами.

Строгой научной методологией: исследование выполнено на достаточном количестве материала (40 пациентов в основной группе и 40 здоровых добровольцев в контрольной группе) с применением адекватных методов статистического анализа (критерии хи-квадрат, Фишера, Стьюдента, Манна-Уитни и Фридмана, корреляционный анализ).

Высокоточными аналитическими методами: определение аминотиолов выполнено на приборах экспертного класса (хроматограф (Acquity UPLC H-class, Waters, Milford, MA, USA)) с применением валидированных протоколов анализа. Использование жидкостной хроматографии позволило избежать систематических ошибок, характерных для менее чувствительных методов.

Четкой логикой исследования: основные научные положения, выносимые на защиту, поддержаны результатами статистического анализа (уровень значимости  $p < 0,05$  и даже  $p < 0,001$  для большинства параметров) и соответствуют известным патофизиологическим механизмам окислительного стресса и ишемического-реперфузионного повреждения.

Публикационной активностью: автором опубликовано 7 научных работ по результатам исследования, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Результаты доложены на научно-практических конференциях высокого уровня.

Внедрением результатов исследования в практику: предложенные маркеры окислительного стресса и алгоритмы их определения внедрены в практику кардиохирургического отделения «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Научная новизна исследования состоит в следующем:

Впервые выполнен комплексный анализ системы аминотиолов при коронарном шунтировании с использованием современных методов исследования, что позволило получить новые данные о динамике маркеров окислительного стресса в период, который ранее исследовался фрагментарно.

Установлены корреляционные связи между уровнями плазменных аминотиолов и эхокардиографическими параметрами, что открывает новые возможности для неинвазивной оценки тяжести окислительного повреждения миокарда.

Систематизированы данные о роли метилирующих агентов (SAM/SAH) в регуляции окислительного стресса при коронарном шунтировании, что вносит вклад в развитие понимания механизмов адаптации к периоперационному стрессу.

Указанные научные результаты являются новыми и оригинальными, что подтверждается отсутствием в мировой литературе подобных комплексных исследований.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что его результаты вносят существенный вклад в развитие понимания патофизиологических механизмов окислительного повреждения миокарда при ишемии-реперфузии. Выявленные корреляционные связи между биохимическими маркерами окислительного стресса и функциональными показателями сердца позволяют по-новому интерпретировать классические концепции ишемии-реперфузии и открывают новые направления для фундаментальных исследований.

Практическая значимость заключается в том, что предложенные маркеры окислительного стресса могут быть использованы для ранней диагностики развития осложнений в послеоперационном периоде, стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов, мониторинга эффективности антиоксидантной терапии. Разработанные предложения позволят оптимизировать периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца и снизить частоту осложнений коронарного шунтирования. Результаты могут быть применены в крупных кардиохирургических центрах для повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Проведённое исследование позволило впервые охарактеризовать изменения уровня циркулирующих аминотиолов у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда. При анализе полученных данных была установлена клинко-патогенетическая роль плазменного пула аминотиолов на всех этапах периоперационного периода (до операции, после операции и в отдалённый период наблюдения). Выявлены статистически значимые взаимосвязи между динамикой маркеров окислительного стресса у лиц с ишемической болезнью сердца, перенёсших оперативное восстановление коронарного кровотока, и комплексом клинических параметров, полученных при эхокардиографическом исследовании в указанные временные точки. Впервые осуществлена комплексная оценка траектории изменений концентраций маркеров окислительного повреждения миокарда и сосудов на протяжении ранней и поздней послеоперационных фаз у пациентов с ишемической болезнью сердца.

На основании установленных взаимосвязей между уровнями маркеров окислительного стресса и клинко-функциональными показателями идентифицированы предикторы, влияющие на вероятность развития

неблагоприятных кардиальных событий как в ранние, так и в поздние сроки после коронарного шунтирования. Систематизация данных лабораторного мониторинга аминотиолов, результатов ультразвукового исследования миокарда и показателей клинико-биохимического анализа крови позволила создать предпосылки для разработки практического протокола ведения пациентов в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, может способствовать снижению частоты развития ишемических, аритмических и тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит сократить длительность стационарного лечения и повысить качество и эффективность оказываемой хирургической помощи.

Научно-практическая ценность проведённого исследования состоит в идентификации новых лабораторных маркеров окислительного стресса при хирургическом лечении коронарного атеросклероза, позволяющих улучшить стратификацию послеоперационного риска и оптимизировать прогнозирование клинических исходов. Результаты анализа отражают объективные закономерности, характеризующие эффективность проводимого оперативного лечения и потенциальные возможности восстановления кардиальной функции в послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда. Полученные данные внедрены в практическую деятельность кардиохирургического отделения.

Материалы проведённого исследования обладают широким потенциалом применения в различных сферах организации и совершенствования медицинской помощи. Органы управления здравоохранением могут использовать полученные результаты при разработке и внедрении региональных программ оказания специализированной медицинской помощи населению по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Руководители структурных подразделений кардиохирургических центров и специалисты-сердечно-сосудистые хирурги могут применять разработанный алгоритм и выявленные прогностические критерии для оптимизации результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца и снижения частоты послеоперационных осложнений. Образовательные учреждения системы подготовки медицинских кадров могут интегрировать полученные данные в образовательные программы для студентов медицинских университетов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов в процессе их профессионального развития, переподготовки и повышения квалификации.

Результаты работы легли в основу научно-практической работы отделения кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

**Достоверность результатов исследования,** выводов и положений, выносимых на защиту, основывается на достаточном объеме материала, использовании современных методов исследования, применения корректных методов статистической обработки, всестороннем анализе предмета исследования и принципиальном совпадении результатов анализа, полученных разными методами.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях («Современные аспекты хирургического лечения ИБС» (Москва, 2024 г.); «Актуальные аспекты хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом» (Москва, 2024 г.)).

По материалам и результатам исследования опубликовано 7 научных работ, включая 4 статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Рукопись изложена на 125 страницах, иллюстрирована 5 рисунками, включает 8 таблиц. В работе использовались 240 источников литературы, включая 35 отечественных и 205 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, раскрыта научная новизна и практическая значимость, обоснованы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена анализу источников литературы по теме влияния коронарного шунтирования на аминокислоты крови у больных ишемической болезнью сердца. Описаны эпидемиология ишемической болезни сердца, традиционные методы терапевтического и хирургического лечения, особенности операции коронарного шунтирования и возможные пути совершенствования периоперационного ведения пациентов. Описана система аминокислот.

Вторая глава исследования посвящена описанию базы исследования и методам исследования. Данное исследование включает 5 этапов, включающих анализ литературы и проведение клинического исследования.

В третьей главе – «Определение уровня концентрации аминокислот в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда» рассматривается механизм окислительного стресса при ишемической болезни сердца. Анализируется роль аминокислот (восстановленного глутатиона, цистеина, гомоцистеина, цистеинглицина) как

ключевых компонентов антиоксидантной защиты, их метаболизм и значение в системе гомеостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым авторы выполняли хирургическую реваскуляризацию миокарда. Анализируются изменения концентраций аминотиолов в дооперационном, раннем и отдалённом послеоперационном периодах после коронарного шунтирования

Глава 4 «Корреляционный анализ уровня маркеров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с клиническими и инструментальными данными» содержит детальное описание значимых корреляций между уровнями аминотиолов, показателями окислительного стресса и функциональными параметрами эхокардиографии, описываются взаимосвязи с клиническими исходами и развитием осложнений.

В заключительной 5 главе «Обсуждение полученных результатов» суммируются основные научные находки: впервые установлена роль циркулирующих аминотиолов у пациентов с ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда. Представленные рекомендации предназначены для использования кардиохирургами для оптимизации результатов лечения и образовательными учреждениями при подготовке медицинских кадров.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, которое полностью соответствует специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

#### Вопросы:

1. Какова прогностическая ценность мониторинга аминотиолов при хирургической реваскуляризации миокарда? Какой она была бы при применении к другим группам пациентов с ишемической болезнью сердца, например, к пациентам с острым коронарным синдромом без оперативного лечения или пациентам после чрескожного коронарного вмешательства, и можно ли ожидать сохранения выявленных ассоциаций между маркерами окислительного стресса и функциональными показателями миокарда в этих популяциях?

2. Какова предполагаемая роль генетической предрасположенности и полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, в формировании индивидуальной динамики аминотиоловой системы в послеоперационном периоде коронарного шунтирования?

#### Заключение

Таким образом, диссертация Донцова Владислава Викторовича "Аминотиолы при хирургической реваскуляризации миокарда" является самостоятельной оригинальной законченной научно-квалификационной

работой, в которой осуществлено решение научно-практической задачи, заключающейся в разработке предложений по совершенствованию ведения пациентов с ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде при хирургической реваскуляризации миокарда, что имеет важное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

По важности поставленной цели и решенных задач исследования, по своей актуальности, теоретической и практической значимости полученных результатов, а также по внедрению результатов в практику, диссертационная работа, выполненная Донцовым В. В., в полной мере соответствует требованиям п.9, утвержденное постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук, по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения РФ, отдел хирургического лечения ишемической болезни сердца и миниинвазивной коронарной хирургии, руководитель отдела

/  / Мерзляков Вадим Юрьевич

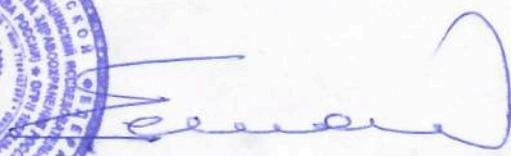
Подпись д.м.н., профессора Мерзлякова В. Ю. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России

д.м.н., профессор РАН





/ Попов Дмитрий Александрович

Юридический адрес организации: 119049, Москва, Ленинский пр-кт, 8

Телефон: +7(495)414-77-02; Сайт в интернете: <https://bakulev.ru/>

E-mail: [Sekretariat@bakulev.ru](mailto:Sekretariat@bakulev.ru)

«25» декабря 2025 года