

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Будника Ивана Александровича на тему «Механизмы нарушений гемостатического потенциала крови и пути его коррекции при геморрагических состояниях», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация Будника Ивана Александровича посвящена исследованию механизмов нарушений гемостатического потенциала крови и патогенетическому обоснованию новых подходов к его коррекции при состояниях высокого геморрагического риска, связанных с патологией тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Нарушения гемостатического потенциала крови нередко осложняются возникновением тяжелых кровотечений с высоким риском летального исхода, притом что возможности экстренной коррекции гемостатического потенциала крови в этих ситуациях весьма лимитированы. С целью расширения возможностей гемостатической терапии при острой массивной кровопотере в настоящее время разрабатываются подходы, основанные на применении концентратов факторов свертывания, однако влияние этих препаратов на гемостатический потенциал крови изучено недостаточно. В связи с этим представленное диссертационное исследование, безусловно, является актуальным научным трудом.

Научная новизна и практическая значимость результатов диссертационного исследования И. А. Будника заключаются в том, что им впервые установлен вклад ведущих факторов патогенеза травматической коагулопатии (гемодилюции, гиперфибринолиза, гипотермии, ацидоза) в нарушение гемостатического потенциала крови и показано, что его коррекция может быть достигнута путем применения комбинаций концентратов факторов свертывания и транексамовой кислоты в субэффективных концентрациях. Перенос этого подхода в клиническую практику позволит повысить эффективность гемостатической терапии при травматической коагулопатии без риска тромботических осложнений. Соискателем также определены комбинации гемостатических препаратов системного действия, позволяющие достигать максимальной коррекции системы гемостаза в зависимости от степени гемодилюции, уровня фибринолитической активности и вида действующего активатора плазминогена, содержания и функционального состояния тромбоцитов в крови, что обосновывает необходимость применения дифференцированного

и персонализированного применения указанных гемостатиков у пациентов. И. А. Будником впервые описаны три категории пациентов с тромбастенией Гланцмана, отличающиеся по степени коррекции генерации тромбина с помощью концентрата рекомбинантного активированного фактора VII в условиях *ex vivo* (пациенты с «сильным», «средним» и «слабым» ответом), что указывает на необходимость персонализированного подбора дозы этого препарата. Кроме того, автором установлена возможность коррекции гемостатического потенциала крови при указанной патологии путем стимуляции прокоагулянтной активности тромбоцитов через рецепторы, сопряженные с гетеротримерным G-белком, что является принципиально новым подходом к гемостатической терапии. Соискателем обнаружены новые закономерности формирования комплекса «фибриноген–интегрин $\alpha IIb\beta 3$ –цитоскелет» в динамике агрегации тромбоцитов и установлено, что механизм угнетения функций тромбоцитов при использовании ацетилсалициловой кислоты и антагонистов рецепторов $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$ включает нарушение формирования указанного комплекса. Эти данные могут стать основой для разработки нового метода оценки остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии и персонализированного подбора дозы соответствующих препаратов.

Работа И. А. Будника выполнена на высоком методическом уровне, объем экспериментальных исследований достаточен для проведения статистического анализа результатов. Цель, задачи исследования и выносимые на защиту научные положения четко сформулированы. Выводы тщательно аргументированы представленными результатами и отражают решение поставленных задач. Практические рекомендации конкретны, логически вытекают из выводов диссертации.

По материалам диссертации И. А. Будником опубликованы 62 работы, в том числе 16 статей, из которых 4 вышли в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук, и 12 – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и Web of Science и считающихся включенными в указанный перечень.

Заключение. На основании анализа автореферата можно прийти к выводу, что диссертация Будника Ивана Александровича «Механизмы нарушений гемостатического потенциала крови и пути его коррекции при геморрагических состояниях» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, выполненным на актуальную тему и содержащим решение важной научной проблемы – научной проблемы по

установлению молекулярно-клеточных механизмов нарушений гемостатического потенциала при геморрагических состояниях и разработке новых патогенетически обоснованных подходов к его коррекции, что имеет большее значение для патофизиологии как науки и для медицинской практики. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 1168 от 01.10.2018 в редакции от 31.08.2019), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А. И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Малышев Игорь Юрьевич

105275, г. Москва, ул. Бориса Жигуленкова, д.23/1
Тел. +7 (495) 365-03-25, +7 (495) 365-05-25
E-mail: pathophys.msmsu@mail.ru

Подпись профессора И. Ю. Малышева заверяю
Ученый секретарь
Доктор медицинских наук, профессор
Васюк Юрий Александрович

05.03.2020 г.

