

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
и инновационному развитию
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Рязанский государственный
медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор _____ И.А. Сучков

« 30 » _____ 2021 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом» выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Мжаванадзе Нина Джансуговна работала в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики в должности доцента.

В 2009 году с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

В 2013 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Геннотерапевтическая индукция неоангиогенеза в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии» по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия».

Работает на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2012 по 2018 год в должности ассистента, с 2018 года по настоящее время в должности доцента.

Научный консультант – Калинин Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация посвящена изучению гемостатического звена эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом. Актуальность диссертационного исследования обусловлена:

- высоким процентом распространенности пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей;

- ростом количества интервенционных и открытых вмешательств на артериях конечностей у больных с периферическим атеросклерозом;

- возрастающим количеством антитромботических препаратов и широким спектром синтетических материалов для выполнения инвазивных вмешательств, роль и место которых в развитии осложнений, в том числе тромботических, у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей до конца не определены.

- отсутствием единого мнения относительно роли маркеров гемостатического звена дисфункции эндотелия в патогенезе периферического атеросклероза и его осложнений, таких как прогрессирование заболевания, рестеноз, тромбоз, инфаркт миокарда и развитие летальных исходов.

Цель диссертационного исследования заключалась в улучшении результатов консервативного, эндоваскулярного, открытого хирургического лечения у пациентов с периферическим атеросклерозом и создании моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия. Сформулированы задачи исследования, включившие в себя определение оптимального метода для рутинного лабораторного изучения влияния материалов, используемых при реконструктивных артериальных вмешательствах (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол), на первичную культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES) *in vitro*, оценку миграционной активности первичной культуры HUVES при воздействии ключевых материалов, применяемых в реконструктивной артериальной хирургии с целью изучения потенциальной эндотелизации сосудистых протезов, *in vitro* изучение активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, антигена vWF (АГ vWF), метаболитов NO) при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола на первичную культуру эндотелиоцитов HUVES, изучение вышеупомянутых показателей у пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии и изменения показателей в зависимости

от выбранного вида лечения, установление ассоциации между активностью и уровнями изучаемых параметров и развитием неблагоприятных исходов, а также разработку прогностических моделей развития неблагоприятных исходов в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена эндотелиальной дисфункции и сопутствующей патологии.

**Личное участие соискателя в получении результатов,
изложенных в диссертации**

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования. Автор принимала непосредственное участие в культуральной работе, проведении ультразвуковых, биохимических и гемостазиологических лабораторных исследований, предоперационной и послеоперационной диагностике пациентов с периферическим атеросклерозом, а также в проведении оперативного лечения. На основании полученных данных автором сделаны соответствующие выводы.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа Мжаванадзе Н.Д. выполнена на современном научном уровне. Автором использованы самые современные актуальные методы статистической обработки данных, такие как логистическая регрессия и ROC-анализ, что позволило выявить важные тенденции и ассоциации изучаемых показателей и развития осложнений и неблагоприятных исходов, таких как рестеноз, инфаркт миокарда, новообразования и летальные исходы.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Автором проведена *in vitro* оценка метаболической и миграционной активности, изучение показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия на первичной культуре HUVEC при воздействии основных материалов, применяемых в реконструктивной артериальной хирургии, таких как ПТФЭ, ПЭТ и нитинол.

Диссертантом исследованы параметры гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO) у больных с периферическим атеросклерозом на фоне проведения основных современных видов лечения, что способствовало разработке прогностических моделей развития неблагоприятных исходов с высокими чувствительностью и специфичностью.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Для практического здравоохранения в сфере сердечно-сосудистой хирургии имеет значение понимание роли гемостатических маркеров дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR и метаболитов оксида азота (II), суммарной концентрации нитратов и нитритов, как интегрального показателя функции эндотелиоцитов) в развитии неблагоприятных исходов заболеваний периферических артерий атеросклеротической этиологии, а именно: рестеноза, инфаркта миокарда, летальных исходов.

Разработка чувствительных и специфичных моделей прогнозирования развития осложнений периферического атеросклероза, проведенная в рамках диссертационного исследования, позволяет оказывать активное влияние на тактику лечения пациентов и улучшение прогнозов.

Разработан способ прогнозирования развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом после эндоваскулярных вмешательств (патент РФ на изобретение № 2750129).

Разработан способ прогнозирования летальных исходов у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных реконструкций (патент РФ на изобретение № 2752823).

Разработан способ прогнозирования развития острого инфаркта миокарда у пациентов с перемежающейся хромотой вследствие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (патент РФ на изобретение № 2754502).

Помимо этого, в практической работе лабораторий, занимающихся культивированием клеток, либо биохимических лабораторий, могут быть использованы разработанные в рамках экспериментальной части исследования:

- способ количественной оценки фактора фон Виллебранда (vWF) методом вестерн-блот в гомогенате стенки сосуда и лизате клеток HUVEC (рационализаторское предложение № 1437 от 08.04.2021);

- способ количественной оценки ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) методом вестерн-блот в гомогенате стенки сосуда и лизате клеток HUVEC (рационализаторское предложение № 1436 от 08.04.2021).

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что в рамках экспериментальной части исследования проведена *in vitro* оценка миграционной и метаболической активности ключевых элементов сосудистой стенки, эндотелиоцитов HUVEC в отношении активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO, в том числе при воздействии основных материалов, применяемых в реконструктивной артериальной хирургии (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол); помимо этого изучена цитотоксичность вышеуказанных материалов по отношению к культуре HUVEC.

Помимо этого, ценность проведенного исследования состоит в том, что в рамках клинической части диссертационного исследования у больных с периферическим атеросклерозом впервые выполнена интегральная оценка гемостатических маркеров дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF,

уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO) в зависимости от характера и протяженности поражения артериального русла, тяжести ишемии, наличия сопутствующей патологии, на фоне различных видов лечения, от консервативного до выполнения открытых шунтирующих операций, и автором разработаны прогностические модели развития неблагоприятных исходов в зависимости от активности и уровня показателей коагуляционного звена гемостаза при дисфункции эндотелия и наличия сопутствующей патологии.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена улучшению результатов лечения пациентов с периферическим атеросклерозом. Она соответствует специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 32 научных труда, из них 13 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 8 - в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus; получено 3 патента РФ на изобретение, внедрено 2 рационализаторских предложения, издана 1 монография.

1. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, Э.А. Климентова С.А. Исаков, А.Н. Рябков, Р.М. Воронин // Новости хирургии. - 2017. - № 6, Т. 25. - С.643-654.

2. Калинин Р.Е. Показатели гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий при реконструктивно-восстановительных операциях [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Демихов В.Г., Журина О.Н., Климентова Э.А. // Хирургия. - 2018. - № 8. - С. 46-49.

3. Калинин Р.Е. Перспективные методы исследования перфузии у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А., Нчейе А.Ф. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2018. - № 3, Т. 24. - С. 32-38.

4. Калинин Р.Е. Факторы внутреннего каскада коагуляции и гемостатические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А., Журина О.Н., Исаков С.А. // Новости хирургии. - 2018. - № 5, Т. 26. - С.547-554.

5. Калинин Р.Е. Показатели системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А., Журина О.Н. //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 3, Т. 13. - С. 29-33.

6. Калинин Р.Е. Современные аспекты проведения тредмил теста у пациентов с заболеваниями периферических артерий [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Пшенников А.С., Нчейе А.Ф. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2019. - № 2, Т. 25. - С. 25-30.

7. Стрельникова Е.А. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры [Текст] / Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Сувор И.Ю., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2019. - № 3, Т. 7. - С. 450-465.

8. Калинин Р.Е. Сравнение цитотоксичности синтетических сосудистых протезов *in vitro* [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В., Никифоров А.А., Сувор И.Ю., Иванова П.Ю., Боженова А.Д., Стрельникова Е.А. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2020. - № 2, Т. 28. - С.183-192.

9. Мжаванадзе Н.Д. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 2: особенности и перспективы лабораторной работы с эндотелиоцитами [Текст] / Мжаванадзе Н.Д.,

Короткова Н.В., Стрельникова Е.А., Суров И.Ю., Иванова П.Ю., Боженова А.Д. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2020. - № 3, Т. 8. - С. 407-421.

10. Калинин Р.Е. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. // Гены и Клетки. - 2019. - № 1, Т. 14. - С. 22-32.

11. Калинин Р.Е. Влияние нитинола на метаболическую и коагуляционную активность культуры эндотелиоцитов [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В., Журина О.Н., Поваров В.О., Суров И.Ю., Боженова А.Д., Стрельникова Е.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2021. - № 4, Т. 171. - С. 496-499.

12. Калинин Р.Е. Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом // Калинин Р. Е., Сучков И. А., Мжаванадзе Н. Д., Короткова Н. В., Климентова Э. А., Поваров В. О. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2021. - № 3, Т. 9. - С. 407–414.

13. Калинин Р.Е. Фактор фон Виллебранда при выполнении инвазивных вмешательств у больных с периферическим атеросклерозом / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н., Климентова Э.А., Поваров В.О. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2021. - № 3, Т. 29. - С. 389–396.

14. Калинин Р.Е. Патент РФ № 2750129. Способ прогнозирования развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом после эндоваскулярных вмешательств [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

15. Калинин Р.Е. Патент РФ № 2752823. Способ прогнозирования летальных исходов у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных реконструкций [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

16. Калинин Р.Е. Патент РФ № 2754502. Способ прогнозирования развития острого инфаркта миокарда у пациентов с перемежающейся хромотой вследствие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

17. Калинин Р.Е. Система гемостаза и эндотелиальная дисфункция при артериальных реконструкциях Москва [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А. // издат.дом «ГЕОТАР-МЕД». 2020. – 128с.

Диссертация Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики; общей хирургии; хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО; госпитальной хирургии; Научно-клинического центра гематологии, онкологии, иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава кафедр 18 человек. Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 20 сентября 2021 г.).

Председатель межкафедрального совещания,
заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент

Зайцев Олег Владимирович

Подпись профессора Зайцева О.В. заверяю:

проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Сучков Игорь Александрович