

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,**

доктора медицинских наук, профессора Казакова Юрия Ивановича на диссертационную работу Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Большое количество исследований, проведенных в последние годы, направлены на определение роли дисфункции эндотелия в системе гемостаза и определению сложных молекулярно-клеточных взаимосвязей при развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в целом и периферического атеросклероза в частности. Эндотелиальная дисфункция – это сложный процесс, основным проявлением которого является нарушение продукции различных биологически активных веществ, задействованных в процессах вазоконстрикции и вазодилатации, воспаления, коагуляции и гемостаза, ангиогенеза. К основным продуцентам эндотелиоцитов, участвующих в гемостазе, и изучаемым в рамках представленной диссертационной работы, относят фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), фактор коагуляции 8 (FVIII), ингибитор активации плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), растворимые эндотелиальные рецепторы протеина С (soluble endothelial protein C receptors, sEPCR) и оксид азота II (NO). Связь между гемостатическими маркерами измененной функции эндотелиоцитов с заболеваниями коронарных, сонных и периферических артерий атеросклеротической этиологии является не до конца изученной.

Можно предположить, что тщательная оценка неблагоприятных проявлений и осложнений атеросклероза, таких как рестеноз, артериальные тромботические осложнения, включая острый инфаркт миокарда, потеря конечности, развитие летального исхода, а также понимание роли эндотелиальной дисфункции в возникновении таковых,

будут иметь существенный практический выход для науки и практического здравоохранения, в частности, в области сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии.

Таким образом, важность и актуальность оценки гемостатического звена эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертации Мжаванадзе Нины Джансуговны заключается в том, что в работе впервые проведена комплексная *in vitro* оценка метаболической активности культуры эндотелиоцитов, изучение их миграционной активности, а также показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия – фактора фон Виллебранда, фактора 8, эндотелиальных рецепторов протеина С, ингибитора активации плазминогена 1 типа, метаболитов оксида азота, при воздействии материалов, наиболее часто применяемых в реконструктивной артериальной хирургии, в частности, ПТФЭ, ПЭТ, нитинола. Впервые у пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии с разными стадиями и локализацией заболевания, сопутствующей патологией, впервые выполнена интегральная оценка вышеуказанных показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия на фоне основных современных методов лечения, включая консервативное, эндоваскулярное, открытое хирургическое. Автором разработаны прогностические модели развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия, наличия сопутствующей патологии.

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

Все приведенные в диссертационной работе данные основаны на изучении достаточного объема фактического материала. Выводы и

рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования.

В процессе исследования были использованы современные высокоинформативные лабораторно-инструментальные методы исследования, проведен адекватный качественный и количественный анализ с применением статистической обработки, с помощью программного обеспечения Statistica 13.0. Используемые методики, систематизация и статистический анализ полученных данных адекватны поставленной цели и задачам исследования, что в целом определяет достоверность и обоснованность разработанных положений, логично вытекающих выводов и практических рекомендаций.

Материалы настоящего диссертационного исследования достаточно полно отражены в автореферате, 32 научных трудах, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 – в изданиях, входящих в международную цитатноаналитическую базу данных Scopus. Материалы исследования внедрены в клиническую практику работы отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.; используются при проведении занятий с интернами и ординаторами по профилю сердечно-сосудистая хирургия.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Научная значимость диссертации заключается в том, что отработанные методики, а также результаты, полученные в ходе проведенного *in vitro* изучения активности и уровней показателей функции эндотелия, ассоциированных с гиперкоагуляцией и гемостазом, при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола на первичные культуры HUVEC, могут использоваться в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки

врача-лечебника, подготовке научно-педагогических кадров медицинских вузов. Результаты исследования окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний о гемостатическом звене эндотелиальной дисфункции.

Практическая значимость диссертационной работы Мжаванадзе Н.Д. заключается в том, что в рамках клинической части эксперимента показана высокая прогностическая роль оценки гемостатических маркеров дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR и метаболитов оксида азота (II)) в развитии неблагоприятных исходов заболеваний периферических артерий атеросклеротической этиологии, а именно: рестеноза, инфаркта миокарда, летальных исходов, что может оказать существенное влияние на тактику обследования и лечения пациентов с периферическим атеросклерозом и улучшение прогнозов. Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют существенное значение для клинической практики. Выполненный объем исследования, достоверность полученных результатов, новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Структура работы Мжаванадзе Н.Д. имеет традиционный характер. Объем диссертации - 217 страниц печатного текста, который состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов экспериментальной и клинической частей исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка использованной литературы, оформленного надлежащим образом. Диссертация иллюстрирована 63 рисунками, 19 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 261 источник, среди которых - 220 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость. Проведено обоснование актуальности диссертационной работы, представлены основные

положения, выносимые на защиту, данные о внедрении результатов работы в практическое здравоохранение в виде стационарных отделений по направлению сердечно-сосудистой хирургия и учебный процесс при подготовке врача-лечебника.

Первая глава содержит анализ отечественных и зарубежных данных литературы, в которой приводится. Автор описывает нерешенные вопросы лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, несмотря на наличие широкого спектра консервативных и инвазивных методов лечения. Приводится подробная информация относительно сложных молекулярных и клеточных механизмов развития наиболее часто встречаемых осложнений периферического атеросклероза и неблагоприятных исходов после хирургического лечения, таких как рестеноз и тромбоз. Отдельно следует отметить, что существенная часть обзора литературы посвящена описанию современных лабораторных методов изучения дисфункции эндотелия на примере работы с культурами клеток: представлены различные клеточные линии, которые могут использоваться для работы с эндотелиоцитами, имеющиеся к настоящему времени наработки по *in vitro* изучения нарушения функции и строения эндотелия, перспективы работы с данным видом клеток.

Во второй главе диссертации отражены материалы и методы исследования, дается полное представление об использованных автором инструментах научного исследования. Использованные методы адекватны целям и задачам работы. Подробно описаны методики как экспериментальной (методика выделения первичных культур HUVEC, MTS-тест, скарификационный тест, биохимические – ИФА и гемостазиологические методики, вестерн-блот), так и клинической частей исследования (физикальный осмотр, ультразвуковая доплерография с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, ангиографическое исследование при наличии показаний, электрокардиография, лабораторные методики).

В третьей главе описаны результаты экспериментальной части исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента авторами определено место MTS-теста для рутинного лабораторного изучения влияния искусственных материалов, используемых при реконструктивных артериальных вмешательствах, на метаболическую (митохондриальную) активность первичной культуры клеток сосудистой стенки *in vitro*, описана неодинаковая миграционная активность культуры HUVEC при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола. Также описаны различные активность и уровни, экспрессия гемостатических маркеров дисфункции эндотелия при инкубации первичных культур эндотелиоцитов с материалами искусственных сосудистых протезов и стентов.

В четвертой главе описаны характерные для пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии нарушения гемостатического звена функции эндотелия, выявленные в процессе работы, представлены тенденции изменения параметров в зависимости от тяжести ишемии, уровня поражения артериального русла, пола, возраста, наличия сопутствующей патологии. Автором представлена подробная информация относительно неблагоприятных исходов и осложнений на фоне консервативного лечения, эндоваскулярных вмешательств, открытых хирургических операций, таких как рестеноз, тромбоз, прогрессирование заболевания, потеря конечности, летальные исходы. Дано описание активности и уровней параметров гемостатического звена дисфункции эндотелия, включая FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболиты NO. Параметры изучены в зависимости от выбранного вида лечения, развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом. Все вышеуказанное позволило Мжаванадзе Н.Д. разработать прогностические модели развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена эндотелиальной дисфункции (ЭД) и сопутствующей патологии.

По результатам работы сделан ряд существенных заключений, имеющих важное значение для практической медицины и науки.

Выводы последовательны, логично следуют из поставленных задач и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору предложить практические рекомендации, в полной мере соответствующие поставленной цели и задачам исследования.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования Мжаванадзе Н.Д. нет. Автору указано на недостатки в техническом оформлении данных, а также на орфографические и стилистические ошибки. Указанные недочеты несущественны не снижают научно-практической значимости работы.

При изучении материалов диссертационного исследования к автору работы появилось ряд вопросов:

1. Почему в качестве контроля за выявлением рестеноза и тромботических осложнений были выбраны ультразвуковые методики диагностики, а не более точные лучевые методы, такие как контраст-усиленная компьютерная томография, МР-ангиография или перфузионная сцинтиграфия?

2. Каковы были ограничения при изучении гемостатического звена дисфункции эндотелия при проведении лабораторной работы *in vitro*?

### **Заключение**

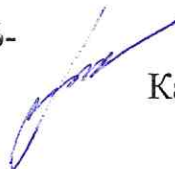
Диссертационная работа Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема сердечно-сосудистой хирургии – улучшение результатов консервативного, эндоваскулярного,

открытого хирургического лечения пациентов с периферическим атеросклерозом и создание моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия, что имеет существенное медико-социальное значение.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и практической значимости диссертационная работа Мжаванадзе Нины Джансуговны соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук (14.01.26-Сердечно-сосудистая хирургия), профессор



Казakov Юрий Иванович

Подпись д.м.н., профессора Ю.И. Казакова заверяю:

Зам. начальника  
управления  
Тверской области  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Иванчикова

« 11 » февраля 2022 г.

Адрес: ул. Советская, 4, Тверь, Тверская обл., 170100  
Электронный адрес: info@tvigma.ru  
Телефон: 8 (482) 232-17-79

