

с ЗПА, тем не менее, не позволяет избежать неблагоприятных последствия заболевания. Одними из наиболее распространенных осложнений являются рестеноз и тромбозы, которые составляют львиную долю поздних осложнений. Важную роль в развитии осложнений после открытых либо эндоваскулярных реконструктивно-восстановительных вмешательств на артериях нижних конечностей играют сложные молекулярно-клеточные взаимодействия. Данная работа посвящена изучению роли эндотелиальной дисфункции, в частности, гемостатического ее звена, в развитии осложнений у пациентов с ЗПА атеросклеротической этиологии.

В норме атромбогенные факторы, которые вырабатываются эндотелиоцитами, ингибируют тромбогенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом, ограничивают процесс тромбообразования. К гемостатическим маркерам дисфункции эндотелия относятся: фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), его антигена (АГ vWF), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor – 1, PAI-I), растворимый эндотелиальный рецептор протеина С (soluble endothelial protein C receptors, sEPCR) и метаболиты оксида азота II (nitric oxide II, NO). В патологических условиях происходит активация клеток эндотелия, и освобождение вышеуказанных факторов увеличивается, что дает основание их использования в качестве потенциальных индикаторов нарушения функции эндотелия и, соответственно, маркеров различных осложнений периферического атеросклероза.

Таким образом, можно утверждать, что актуальность и своевременность данного исследования не вызывают сомнений. Кроме того, актуальность диссертации Мжаванадзе Нины Джансуговны обусловлена недостаточностью комплексных исследований, посвященных изучению роли гемостатического звена эндотелиальной дисфункции у пациентов с периферическим атеросклерозом. Эта работа имеет важнейшее практическое

значение, поскольку позволяет не только определить оптимальные подходы к обследованию и ведению пациентов с ЗПА атеросклеротической этиологии, но и выявить факторы, потенциально ответственные за развитие тяжелых осложнений атеросклероза.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Настоящая работа выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательских работ. Тема диссертации была утверждена ученым советом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 22 мая 2018 года (протокол № 10).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором диссертационной работы была впервые проведена комплексная *in vitro* оценка метаболической и миграционной активности, изучение показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO) 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.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в рамках экспериментальной и клинической частей диссертационного исследования данные основаны на изучении достаточного объема фактического материала с использованием современных

высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов исследования, проведении адекватного качественного и количественного анализа с применением статистической обработки полученных данных с помощью программы 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.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость диссертационной работы Мжаванадзе Нины Джансуговны заключается в том, что полученные результаты представляют комплексную оценку гемостатического звена эндотелиальной дисфункции как в эксперименте на первичной культуре эндотелиоцитов, так и в клинике у пациентов с заболеванием периферических артерий атеросклеротической этиологии.

В рамках экспериментальной части работы были оптимизированы способ количественной оценки фактора фон Виллебранда (vWF) методом вестерн-блот в лизате клеток HUVEC и способ количественной оценки ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) методом вестерн-блот в лизате клеток HUVEC, что отражено в предложенном автором диссертационной работы рационализаторских предложениях.

По результатам клинической части исследования разработаны способ прогнозирования развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом после эндоваскулярных вмешательств, способ прогнозирования летальных исходов у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных реконструкций, а также способ прогнозирования развития острого инфаркта миокарда у пациентов с перемежающейся хромотой вследствие ЗПА атеросклеротической этиологии.

Помимо этого, в рамках экспериментальной части работы были оптимизированы способ количественной оценки фактора фон Виллебранда (vWF) методом вестерн-блот в лизате клеток HUVEC и способ количественной оценки ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) методом вестерн-блот в лизате клеток HUVEC, что отражено в предложенных автором диссертационной работы рационализаторских предложениях. Кроме того, разработаны практические рекомендации, призванные оптимизировать результаты обследования и лечения больных с периферическим атеросклерозом.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Мжаванадзе Нины Джансуговны изложена на 217 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов клинического, экспериментального исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 63 рисунками, 19 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 261 источник, из которых 41 отечественных и 220 зарубежных авторов.

Диссертация Мжаванадзе Н.Д. является комплексным трудом, и ее результаты раскрываются в соответствующих главах.

Во введении изложена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и 7 задач исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость внедрение результатов в практику; степень достоверности и апробация результатов работы.

Обзор литературы корректно оформлен, базируется на грамотно проанализированных современных отечественных и зарубежных источниках. В данном разделе подробно описаны нерешенные проблемы лечения пациентов с ЗПА атеросклеротической этиологии, структура осложнений периферического атеросклероза, важная роль отдана описанию молекулярно-клеточных аспектов осложнений после различных реваскуляризирующих

вмешательств на артериях конечностей. Следует отметить, что существенная часть обзора литературы посвящена описанию эндотелия в норме и патологии, его роли в системе гемостаза, а также современным моделям *in vitro* изучения эндотелиальной дисфункции.

На основании анализа многочисленных исследований четко сформулирована цель работы - улучшение результатов консервативного, эндоваскулярного, открытого хирургического лечения у пациентов с периферическим атеросклерозом и создание моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия.

Во второй главе подробно описаны использованные лабораторные (в частности, методики работы с культурами клеток), инструментальные и клинические методы исследования, использованные в ходе диссертационного исследования, а также статистические методики, включая ROC-анализ и бинарную логистическую регрессию. Использованные методы адекватны целям и поставленным задачам работы.

Третья глава посвящена результатам экспериментальной части исследования и их обсуждению. Подробно описаны метаболическая (митохондриальная) и миграционная активность первичной культуры HUVES при воздействии материалов для артериальных реконструктивных вмешательств, а также активность и уровни гемостатических маркеров дисфункции эндотелия в кондиционной среде при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола. Кроме того, автором проведена оценка экспрессии гемостатических маркеров дисфункции эндотелия, vWF и PAI-1, в культуре HUVES при воздействии материалов для артериальных реконструктивных вмешательств методом вестерн-блот.

В четвертой представлены результаты клинической части исследования и их обсуждение. Автором диссертационного исследования даны характеристики пациентов, включенных в исследование, определена роль показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии

осложнений при различных стадиях заболевания, представлены результаты изучения роли показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии осложнений в зависимости от выбранного метода лечения - консервативного, эндоваскулярного или открытого хирургического лечения. В целом в рамках клинической части диссертационного исследования у больных с периферическим атеросклерозом 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. Особое внимание автор диссертации уделила созданию и описанию прогностических моделей неблагоприятных исходов ЗПА атеросклеротической этиологии, таких как модель прогнозирования рестеноза после эндоваскулярных вмешательств или модель прогнозирования летальных исходов в группе эндоваскулярного лечения.

Параллельно с представлением результатов представлено их обсуждение в виде подробного анализа данных собственного исследования в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Диссертация содержит 5 клинических примера, ярко иллюстрирующих полученные автором результаты. Приведенные в тексте и таблицах результаты статистически обработаны, указаны статистически значимые различия; заключения базируются исключительно на статистически выявленных закономерностях.

Все полученные в результате экспериментальной и клинической частей исследования данные проанализированы и представлены в кратком виде в заключении диссертации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Полученные результаты определяют основные

направления для дальнейшего изучения эндотелиальной дисфункции и периферического атеросклероза.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в работе отделений сердечно-сосудистой хирургии, хирургических отделений, занимающихся обследованием и лечением больных периферическим атеросклерозом, а также отделений кардиологического профиля больниц; кроме того, практическая польза может быть получена поликлиниками и дневными стационарами, специалисты которых задействованы в диагностике, лечении и диспансеризации больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Работа Мжаванадзе Н.Д. открывает дальнейшие перспективы для научных исследований в сердечно-сосудистых, кардиологических и профилактических центрах по проблеме диагностике, лечения и длительного ведения больных с ЗПА атеросклеротической этиологией. В свою очередь результаты экспериментальной части исследования могут быть использованы в рутинной практике лабораторий, которые занимаются культуральной работой, биохимическими и гемостазиологическими методами исследований.

Полученные результаты работы могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах хирургических болезней, сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, внутренних болезней.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание работы и оформлен согласно общепринятым требованиям. Материалы диссертации отражены в 32 научных публикациях, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Изданы 1 научная монография, 1 учебное пособие, получено 3 патента РФ на

изобретение, внедрено 2 рационализаторских предложения.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты достоверны и имеют большое практическое значение для сердечно-сосудистой хирургии. Данные проведенной работы с практическими рекомендациями используются в лечебной работе отделений сосудистой хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и ГБУ РО «Областная клиническая больница».

Теоретические выводы и результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Замечания

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы не выявлено, тем не менее, следует отметить ряд моментов по особенностям оформления текста диссертации, который носят редакционный характер. В тексте диссертации присутствует ряд опечаток, формулировка нескольких выводов носит преимущественно описательный характер.

Указанные замечания не снижают научно-практической значимости работы и полученных результатов для практики и могут быть учтены автором в дальнейших публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мжаванадзе Нины Джансуговны на тему «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, и содержится решение актуальной научной проблемы улучшения результатов консервативного, эндоваскулярного, открытого хирургического лечения у пациентов с периферическим атеросклерозом и создания моделей

прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия, что имеет важное значение для развития сердечно-сосудистой хирургии и здравоохранения.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Мжаванадзе Нина Джансуговна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, протокол № 7 от «18» января 2022 г.

Доктор медицинских наук (14.01.17 (3.1.9.) – Хирургия),
доцент, профессор кафедры хирургических болезней №1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Кательницкий Игорь Иванович
«18» 01 2022 г.

Подпись Кательницкого Иг.И. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Тел. +7 (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru; оф.сайт: www.rostgmu.ru.