

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский
государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор



В.А. Лазаренко

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Климентовой Эммы Анатольевны на тему «Комплексная оценка маркеров апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) представляет хроническое, прогрессирующее заболевание с различной топической локализацией поражения. Одним из самых эффективных методов лечения пациентов с ОААНК является хирургическое вмешательство, после которого пациенты могут вернуться к полноценной жизни. В связи с этим, в мировой медицинской практике наблюдается тенденция появления новых видов реконструктивных вмешательств при развитии техники и технологии их выполнения, что приводит к увеличению ежегодно выполняемых операций.

Несмотря на успехи оперативных вмешательств, проблема послеоперационных осложнений остается весьма актуальной. Одним из самых распространенных послеоперационных осложнений является развитие рестеноза зоны реконструкции и прогрессирование атеросклеротического поражения. К сожалению, современные исследования, направленные на изучение патогенеза гиперплазии неоинтимы в зоне оперативного вмешательства, пока не могут исчерпывающе и достоверно описать механизмы, лежащие в основе данного

процесса. Ответ артериальной стенки на ее травматизацию проявляется в виде воспалительной реакции, клеточной инфильтрации, пролиферации и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Согласно последним исследованиям, важную роль в развитии рестеноза и прогрессирования атеросклероза играет система апоптоза. Данная система функционирует не изолированно, а во взаимодействии с другими – дисфункцией эндотелия, пролиферацией и миграцией клеток сосудистой стенки. К основным показателям апоптоза относятся маркеры митохондриального пути – Вах и Bcl-2, ингибитор рецепторного пути апоптоза – sFas; дисфункции эндотелия – метаболиты оксида азота II (NO); пролиферации и миграции клеток – тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF ВВ), эндотелиальный фактор роста – VEGF A165. Повреждение артериальной стенки во время операции с последующим ее ремоделированием подразумевает параллельную активацию роста, пролиферацию, миграцию и гибель клеток при их воздействии на функциональное состояние эндотелия и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Таким образом, можно утверждать, что актуальность и своевременность данного исследования не вызывают сомнения. Кроме того, актуальность диссертации Климентовой Э.А. обусловлена недостаточностью комплексных исследований, посвященных изучению показателей апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Данная работа имеет важнейшее практическое значение, поскольку позволяет определить прогностические маркеры развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза.

Связь работы с планом 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.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором диссертационной работы впервые у пациентов с облитерирующим

атеросклерозом артерий нижних конечностей была проведена комплексная оценка маркеров апоптоза (Bcl-2, Bax, sFas), пролиферации клеток (PDGF BB и VEGF A165), дисфункции эндотелия (NO). Разработаны прогностические модели развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от значений маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в различные временные периоды. Проведена оценка эффективности применения комбинированной антиоксидантной терапии в снижении риска развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклеротического поражения после различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей путем воздействия на изучаемые маркеры апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные результаты диссертационного исследования основаны на изучении достаточного объема фактического материала с использованием высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов исследования, применения современных методов статистической обработки полученных данных с помощью программы SPSS. Использованные методики систематизации 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 авторами результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость диссертационной работы Климентовой Э.А. заключается в том, что полученные результаты представляют комплексную оценку маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

В данной работе показана целесообразность применения комбинированной терапии в виде сочетания витамина Е с препаратом «Актовегин»® у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции их антиапоптотического влияния на маркеры апоптоза в первые 7 дней послеоперационного периода с учетом индивидуальных значений исследуемых маркеров. Предложенный вариант комбинированной терапии позволяет уменьшить толщину неоинтимы в зоне оперативных вмешательств, а также долю пациентов с прогрессированием атеросклероза и рестенозом зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Климентовой Э.А. изложена на 250 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы содержит 296 источников, из них 38 - отечественных и 258 - зарубежных. Диссертация иллюстрирована 84 рисунками, 40 таблицами, 6 клиническими примерами.

Диссертация Климентовой Э.А. является комплексным трудом, и ее результаты раскрываются в соответствующих главах.

Во введении изложена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи 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 и зарубежных источниках. В данном разделе подробно описаны нерешенные проблемы лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Следует отметить, что существенная часть обзора литературы посвящена маркером апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия при атеросклеротическом поражении сосудистой стенки, а также их роли в развитии рестеноза либо

прогрессирования атеросклероза при моделировании оперативных вмешательств на животных.

На основании проведенного анализа многочисленных исследований четко сформулирована цель работы - улучшение результатов оперативного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путем создания прогностических моделей неблагоприятных исходов, основанных на оценке маркеров апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции и поиска способа их коррекции.

Во второй главе подробно описаны лабораторные, инструментальные и клинические методы исследования, использованные в ходе диссертационного исследования, а также статистические методы. Использованные методы адекватны цели и поставленным задачам работы.

Третья глава посвящена полученным результатам в ходе проведения исследования. Подробно описана динамика изменения значений маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия после проведения различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей. Кроме того, автору с помощью применения ROC-анализа удалось получить пороговые значения показателей, ассоциируемых с риском развития рестеноза зоны реконструкции после выполнения эндоваскулярных и гибридных вмешательств, а также с риском прогрессирования атеросклероза после проведения открытых и гибридных операций. В свою очередь, применение у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей комбинированной антиоксидантной терапии позволило снизить долю пациентов с прогрессированием атеросклероза после выполнения открытых реконструкций на 15% и пациентов с рестенозом зоны реконструкций после гибридных и эндоваскулярных вмешательств на 10% при более отдаленном сроке возникновения данных осложнений в сравнении с пациентами без данной терапии.

Параллельно с изложением результатов представлено их обсуждение в виде подробного анализа данных собственного исследования в сопоставлении с

результатами отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Диссертация содержит 6 клинических примеров, ярко иллюстрирующих полученные автором результаты. Приведенные в тексте и таблицах результаты исследования статистически обработаны, указаны статистически значимые различия, заключения базируются на статистически выявленных закономерностях.

Все полученные в данном исследовании результаты представлены в кратком виде в заключении диссертации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

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 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Работа Климентовой Э.А. открывает дальнейшие перспективы для научных исследований в сердечно-сосудистых, кардиологических и профилактических центрах по проблеме диагностики и лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

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

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 «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в

образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Публикации основных результатов диссертации в научных изданиях

Материалы диссертации опубликованы в 40 научных работах, из них 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 13 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 6 патентов РФ на изобретение, внедрено 1 рационализаторское предложение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание работы и оформлен согласно общепринятым требованиям.

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 описательных 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 Климентовой Эммы Анатольевны на тему «Комплексная оценка показателей апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий» 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 оперативного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

По актуальности, научной новизне, теоретической, практической значимости и достоверности результатов, а также обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Климентова Эмма Анатольевна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 12 декабря 2022 г., протокол № 6.

Доктор медицинских наук (14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия),
доцент, профессор кафедры хирургических болезней
Института непрерывного образования
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России


Бобровская Елена Анатольевна
«12» 12 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Бобровской Е.А. «ЗАВЕРЯЮ»:
начальник управления персоналом и кадровой работы
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России


Наталья Николаевна Сорокина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.

Телефон +7 (4712) 58 81 32, e-mail: kurskmed@mail.ru