

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Аракеяна Валерия Сергеевича на диссертационную работу Климентовой Эммы Анатольевны «Комплексная оценка маркеров апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», представленную к защите в объединённый диссертационный совет 99.2.078.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей составляют 20% всех видов сердечно-сосудистой патологии и занимают одно из ведущих мест в структуре инвалидизации и летальности, при этом симптомная ишемия нижних конечностей требует активной лечебной тактики. Основным подходом в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей является стратегия своевременной прямой реваскуляризации. Несмотря на развитие ангиохирургии, непрерывное совершенствование и расширение технических возможностей и методов лечения как открытых, так миниинвазивных эндоваскулярных вмешательств, совершенствование инструментария, развитие гибридной хирургии, терапевтических подходов при облитерирующем поражении аорты и магистральных артерий нижних конечностей, проблема stenotических окклюдий зоны артериальной реконструкции остается актуальной, достигая до 70% от общего числа вмешательств и далека от окончательного решения. Понимание молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклеротического поражения и его осложнений призвано оптимизировать тактику обследования и лечения пациентов с данной сложной и неуклонно прогрессирующей патологией.

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

Научная новизна заключается в том, что впервые у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведения различных видов оперативных вмешательств изучена динамика маркеров апоптоза (Bcl-2, Вах, sFas), пролиферации клеток (PDGF BB, VEGF A165) и дисфункции эндотелия (NO). Произведена оценка и проанализирована взаимосвязь между изучаемыми показателями непосредственно в артериальной стенке в области атеросклеротического поражения, в зоне рестеноза после проведенных артериальных реконструкций, а также в области с прогрессированием атеросклеротического поражения. Впервые маркеры апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия рассмотрены в качестве предикторов развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде, при этом представлены пороговые значения маркеров при которых возникают данные осложнения.

Проведенная работа позволила автору разработать новые прогностические модели развития неблагоприятных исходов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от значений показателей апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия.

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

Все приведенные в диссертационной работе выводы и рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования, полученных на достаточной выборке пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

В процессе исследования были использованы современные, в полной мере соответствующие поставленным целям и задачам клинические и инструментальные методы диагностики, проводимые на современном лабораторном оборудовании с использованием высококласных реактивов. Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью программы SPSS. Применялись современные методы статистической обработки

данных, в частности бинарная логистическая регрессия, также были построены Рос-кривые.

Это позволило автору на основании полученных результатов и установленных впоследствии статистических различий сделать обоснованные выводы, а также сформулировать практические рекомендации по тактике ведения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Выводы и практические рекомендации соотносятся с поставленной целью, и задачами исследования и логично вытекают из полученных автором результатов. Материалы настоящего исследования достаточно полностью отражены в автореферате, опубликованы в 40 научных работ, из них 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 13 – в изданиях, входящих в международную цитатноаналитическую базу данных Scopus, получено 6 патентов РФ на изобретение, внедрено 1 рационализаторское предложение. Материалы исследования внедрены в клиническую практику отделением сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Результаты выполненных исследований представлены на региональных, всероссийских и международных конференциях, включая съезды ведущих отечественных и европейских обществ сердечно-сосудистой хирургии.

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

Комплексное изучение динамики биомаркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия как в сыворотке крови, так и непосредственно в сосудистой стенке позволило расширить представления о патогенезе развития атеросклеротического поражения и его послеоперационных осложнений.

Результаты работы позволили выявить новые предикторы развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном

послеоперационном периоде после различных видов оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей, что явилось основой для поиска новых алгоритмов оптимальной терапии, направленной на профилактику и снижение количества случаев развития данных осложнений.

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.

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

Диссертация Эммы Анатольевны Климентовой имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырех глав, заключения, вывод, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 84 рисунками, 40 таблицами, 6 клиническими примерами. Список литературы содержит 38 источников отечественных и 258 зарубежных авторов.

Во введении дано аргументированное обоснование избранной темы исследования. Подчеркнуто, что проблема развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленные сроки после проведения операций является в настоящее время до конца не решенной в сосудистой хирургии. В свою очередь, влияние систем апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия на развитие атеросклероза и его осложнений признается многими российскими и зарубежными научными школами. Это диктует необходимость в поиске корригирующей терапии, направленной на маркеры вышеуказанных систем. В этой связи автор обратил внимание на возможность влияния препаратов «Витамин Е» и «Актовегин» на маркеры вышеуказанных систем.

В первой главе приводится обзор актуальной отечественной и в большей части зарубежной литературы, где поднимается проблема прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также развития рестеноза после выполнения артериальных реконструкций. Подчёркивается значимость маркеров систем апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в развитии данных осложнений в экспериментальных моделях на животных, а также необходимость проведения исследований посвященных исследованию маркеров вышеупомянутых систем у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в послеоперационном периоде.

Во второй главе описывается материал и методы исследования, используемые диссертантом для решения поставленных задач. В настоящей работе применены все современные необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, которые в полной мере позволили решить основные задачи исследования. Для обработки полученных результатов были применены приемы и методы статистического анализа.

В третьей главе приводятся результаты проведенных автором исследований. В исследование вошли 282 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей IIВ-III стадии заболевания по А.В. Покровскому-Фонтейну и 20 здоровых добровольцев. В зависимости от типа проведения реконструктивно-восстановительных вмешательств на артериях нижних конечностей и получаемой терапии все пациенты были разделены на семь основных групп.

Согласно дизайну исследования, все больные были сопоставимы по примененному комплексу лечебных действий, что позволяло получить объективный статистический материал.

В ходе исследований автором было выявлено, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается повышенное количество проапоптотических биомаркеров и показателей пролиферации и миграции клеток в сосудистой стенке по сравнению с их количеством в нормальной артериальной стенке.

Проведение различных видов артериальных реконструкций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ведет к активации системы апоптоза в виде двух волн. Для первой волны апоптоза характерно повышение значений биомаркера Вах при снижении количества Bcl-2 в первые часы относительно их исходных значений. Для активации второй волны апоптоза характерно снижение значений маркера sFas на 21 сутки по отношению к исходным значениям. Две волны апоптоза функционально взаимосвязаны с дисфункцией эндотелия и пролиферацией клеток сосудистой стенки. Активация первой волны апоптоза приводит к снижению значений VEGF A165 в первые часы, NO на первые сутки при увеличении значений PDGF BB в 2 раза на седьмые сутки относительно исходных значений. Запуск второй волны апоптоза ведет к снижению значений PDGF BB на 21 сутки по сравнению со значениями на 14 сутки.

Выявленные закономерности позволили построить прогностическо-математические модели развития неблагоприятных исходов в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от количества маркеров апоптоза клеток сосудистой стенки.

На основании полученных результатов, автору исследования удалось разработать алгоритм профилактики развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза после выполнения различных оперативных вмешательств у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Эффективность применения данного алгоритма доказана снижением доли пациентов с прогрессированием атеросклероза после выполнения открытых реконструкций на 15% и пациентов с рестенозом зоны реконструкций после гибридных и эндоваскулярных вмешательств на 10%, а также более отдаленным сроком возникновения данных осложнений в сравнении с пациентами без данной терапии. Таким образом, использование диагностического алгоритма открывает возможности для проведения персонифицированной коррекции у пациентов

ОААНК и профилактики развития рестеноза зоны артериальной реконструкции и прогрессирования атеросклероза в послеоперационном периоде.

Выводы данной диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору предложить ряд значимых практических рекомендаций.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет. В тексте имеются часто повторяемые слова в одном предложении, имеется некоторая синтаксическая погрешность. Указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы.

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

1. В связи с активацией апоптоза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, который приводит к снижению значений VEGF, NO, нужно ли стремиться к ее ингибированию у всех больных, и при всех операциях у пациентов с распространенным атеросклерозом.
2. Являются ли приведенные данные по биомаркерам прогрессирования атеросклероза специфичными только для артерий нижних конечностей или это в полной мере относится и к другим артериальным бассейнам.

### **Заключение**

Диссертационная работа Климентовой Эммы Анатольевны «Комплексная оценка показателей апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, решающей одну из актуальных проблем сердечно-сосудистой хирургии, а именно, улучшение результатов лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий

нижних конечностей.

По своей актуальности, методам и объему исследования, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Климентова Эмма Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

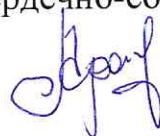
**ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

заведующий отделом хирургии артериальной патологии

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия),

профессор

 - Аракелян Валерий Сергеевич

«23» декабря 2022 года

Подпись д.м.н., профессора Аракеляна Валерия Сергеевича «ЗАВЕРЯЮ»  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,  
д.м.н.  Н.О. Сокольская

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Е-mail: [info@bakulev.ru](mailto:info@bakulev.ru)

Телефон: +7 (495) 268-03-28