

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Кательницкого Игоря Ивановича на диссертационную работу Климентовой Эммы Анатольевны на тему: «Комплексная оценка маркеров апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время в Российской Федерации прослеживается тенденция роста оперативных вмешательств, выполняемых на магистральных артериях нижних конечностей. Результаты оперативных вмешательств как открытых, так и эндоваскулярных поразительны, но проблемы послеоперационных осложнений остаются весьма злободневны. Рестеноз зоны реконструкции является одним из главных послеоперационным осложнением, в основе которого лежит развитие гиперплазии неоинтимы в зоне сосудистого имплантата.

Поиск патогенетических механизмов развития рестеноза, прогрессирования атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, а также потенциальный способ их предотвращения, либо снижения количества является перспективным направлением в сердечно-сосудистой хирургии. Согласно последним исследованиям, важную роль в развитии рестеноза и прогрессирования атеросклероза играет система апоптоза. Апоптоз представляет собой клеточную гибель с характерными морфологическими признаками, которая происходит регулярно для обеспечения гомеостаза как в организме в целом, так и в сосудистой

стенке в частности. 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. Все это определяет актуальность исследования, направленного на 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.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна заключается в том, что в работе впервые у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведения различных видов оперативных вмешательств изучена динамика маркеров апоптоза (Bcl-2, Bax, sFas), пролиферации клеток (PDGF BB, VEGF A165) и дисфункции эндотелия (NO). Кроме того, 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. Обоснована эффективность применения комбинированной терапии витамина Е в сочетании с препаратом Актовегин как способа снижения риска развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде.

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

Успешное решение в ходе выполнения работы всех поставленных диссертантом задач позволило реализовать цель и задачи исследования с

последующим формированием выводов и практических рекомендаций. Все приведенные выводы и рекомендации в диссертационной работе обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования. В процессе выполнения работы были применены современные инструментальные и клинические методы исследования. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ «Статистика», SPSS и «Microsoft Excel».

Это позволило Климентовой Э.А. на основании установленных статистических различий получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы, а также сформулировать практические рекомендации по обследованию и лечению пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы исследования внедрены в клиническую практику отделением сосудистой хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», а также в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации в полном объеме отражены в 40 печатных работах, в том числе 15 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России,¹³ – в изданиях, входящих в международную цитатноаналитическую базу данных Scopus. По результатам работы получено 6 патентов РФ на изобретение, внедрено 1 рационализаторское предложение.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Значимость научной работы заключается в выявлении новых предикторов 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.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в практическую практику сосудистых хирургов. Выполненный объем исследования, достоверность полученных результатов, новизна и их практическая значимость не вызывает сомнения в ценности данного труда.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация состоит из трех глав и изложена на 250 страницах текста, включающих: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 84 рисунками и диаграммами, 40 таблицами, 6 клиническими примерами. Список литературы содержит 38 отечественных и 258 зарубежных источников.

Во введении автор работы определяет актуальность темы, формулирует цели исследования и выстраивает задачи диссертационного исследования. Приводятся сведения апробации работы на российских и международных научно-практических конференциях.

Первая глава содержит обзорный анализ данных литературы, который в

полной мере раскрывает актуальность темы. Широко представлены различные исследования, посвященные вопросам исследования роли маркеров апоптоза, пролиферации клеток и дисфункции эндотелия в развитии рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования, используемые диссертантом для решения поставленных задач. В настоящей работе применены все современные необходимые лабораторные инструментальные методы исследования, которые в полной мере позволили решить основные задачи исследования.

В третьей главе приводятся результаты исследования, а в частности выявлена закономерность между проведением различных видов артериальных реконструкций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и активацией системы апоптоза в виде двух волн. Для первой волны апоптоза характерно повышение значений биомаркера Вах при снижении количества Vcl-2 в первые часы относительно их исходных значений. Для активации второй волны апоптоза характерно снижение значений маркера sFas на 21 сутки. Две волны апоптоза функционально взаимосвязаны с дисфункцией эндотелия и пролиферацией клеток сосудистой стенки.

Автором выявлено, что предикторами прогрессирования атеросклероза в отдаленном послеоперационном периоде после открытых и гибридных вмешательств явились следующие биомаркеры: исходное количество Вах \geq 25,4 нг/мл при значении sFas \leq 0,91 нг/мл; в первые часы значения показателей Вах \geq 34,4 нг/мл и sFas \leq 0,7 нг/мл; через сутки после операции сниженное количество NO \leq 118 ммоль/л с последующим ростом значений маркера PDGF BB \geq 28,2 нг/мл на 7 сутки и \geq 28,5 нг/мл 14 сутки; к концу первого месяца повышенные значения PDGF BB \geq 13,4 нг/мл на фоне сниженного количества NO \leq 215 ммоль/л.

Клиническая эффективность применения предложенной автором комбинированной антиоксидантной терапии (сочетание препаратов витамина Е и

Актовегин) выразилась в снижении 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.

В заключении диссертационной работы представлены ключевые полученные результаты и дана их критическая оценка. Выводы логично следуют из поставленных задач и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору представить важные практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. В работе имеются некоторые стилистические погрешности, чрезмерно подробное описание диагностических методик во второй главе, которые не оказывают негативного влияния на научно-практическую значимость работы и полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Климентовой Эммы Анатольевны на тему: «Комплексная оценка маркеров апоптоза, пролиферации клеток и эндотелиальной дисфункции и способ их коррекции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании профессора Калинина Романа Евгеньевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложено новое научно-обоснованное решение актуальной проблемы - 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, что вносит значительный вклад в развитие сердечно-сосудистой хирургии.

По своей актуальности, методам и объему исследования, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация Эммы Анатольевны Климентовой соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 26.09.2022г. №1690), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Климентова Эмма Анатольевна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Профессор кафедры хирургических болезней № 1
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.17 – хирургия),
профессор (3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия)



Кательницкий Игорь Иванович

«06» 12 2022 г.

Подпись И.И. Кательницкого 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, переулоч Нахичеванский, 29.
Телефон +7(863) 250-42-00; e-mail: okt@rostgmu.ru.