

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Староверова Ильи Николаевича

на диссертационную работу Герасимова Александра Андреевича

на тему

«Экспериментальное моделирование и коррекция эндотелиальной дисфункции при артериальных реконструкциях с использованием различных видов синтетических заплат», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность диссертационного исследования.

В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний окклюзионно-стенотические поражения артерий нижних конечностей занимает одно из ведущих мест. Реконструкция пораженного артериального сегмента остается наиболее эффективным методом лечения больных облитерирующим атеросклерозом. Одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений является появление стеноза реконструированных артерий, развивающееся приблизительно у 50% оперированных больных. Основной причиной развития стеноза сосудистых анастомозов в послеоперационном периоде является гиперплазия интимы в зоне сосудистого имплантата.

В настоящее время не вызывает сомнений роль эндотелиальной дисфункции в качестве основной причины развития гиперплазии интимы. Эндотелиальная дисфункция – это сложный многогранный процесс, основным причинами которого являются: нарушение биодоступности NO (II), подавление эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и снижение синтеза NO.

Несмотря на огромное количество лекарственных препаратов, используемых для коррекции функционального состояния эндотелия, «золотой стандарт» так и не найден. Точками приложения препаратов, корригирующих функциональное состояние эндотелия, являются механизмы,

поддерживающие баланс противоположно действующих, начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Коррекция эндотелиальной дисфункции путём нормализации различных звеньев её этиопатогенеза является перспективным моментом с точки зрения профилактики прогрессирования атеросклероза, развития осложнений, улучшения результатов реконструктивных операций на магистральных артериях.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной проблемой лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В этой связи логично определена цель исследования, заключающаяся в оценке эндотелиотропного эффекта препаратов различных фармакологических групп и их влияние на морфологические изменения в зоне артериальной реконструкции при использовании различных имплантатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены. Тематика диссертации, таким образом, является актуальной как в практическом плане, так и с позиций теоретической ангиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведении оригинального экспериментального исследования состояния сосудистой стенки в условиях модели эндотелиальной дисфункции, в результате которого была получена информация о влиянии имплантатов на морфологические изменения в интиме при воздействии и вне воздействия препаратов, влияющих на состоянии эндотелия. Проведен анализ эффективности использования комбинации препаратов с эндотелиотропным эффектом (розувастатин + L-аргинин), селективного нестероидного противовоспалительного препарата (мелоксикам) в терапии эндотелиальной дисфункции, с целью профилактики рестеноза при реконструктивно-восстановительных операциях на магистральных артериях.

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы основана на достаточном объеме экспериментальных исследований. Достоверность результатов – высокая. Она обеспечена аккуратным и корректным обращением с данными исследования, значительным по объему и характеру представленной патологии фактическим материалом, адекватным выбором методов исследования и современными способами обработки полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации базируются на полученных данных и не противоречат им.

Содержание диссертации. Диссертационная работа А.А. Герасимова состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. В приложении подробно описан статистический анализ результатов исследования, что является несомненным украшением работы. Диссертация иллюстрирована 43 рисунками и диаграммами, 5 таблицами. Указатель литературы содержит 132 отечественных и 113 зарубежных авторов.

В главе «Введение», на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна и практическое значение работы. При этом в разделе «Научная новизна» необходимо было более конкретно отразить полученные результаты, так как сами по себе оценка результатов и анализ не могут являться новизной, а вот результат этого анализа и данные, полученные диссертантом и являются непосредственной новизной. А они, несомненно, присутствуют в работе. В пункте 2 «Практической значимости» необходимо было указать, какие конкретно виды оперативного лечения можно улучшить на основании полученных результатов, то есть более конкретизировать данный постулат. В 3-м пункте этого раздела также необходимо было уточнить, какие именно данные морфологической картины позволили рекомендовать использование различных видов синтетических материалов в сосудистой хирургии.

Вызывает некоторые противоречивые суждения 3-й пункт «Положений, выносимых на защиту», в котором говорится о негативном действии мелоксикама на эндотелий. Зачем тогда его рекомендовать к применению в разделе «Практические рекомендации»?

В главе «Обзор литературы» дана полная, четко изложенная информация о современном состоянии проблемы дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Проанализировано большое количество источников литературы, в том числе иностранных. Дается подробное описание возможностей экспериментального воспроизведения эндотелиальной дисфункции. Пристальное внимание уделено потенциальным механизмам эндотелиотропных эффектов препаратов различных фармакологических групп. При этом первая часть «Обзора литературы» носит больше описательный и информативный характер, не содержащий анализа представленных данных. Логично было бы сделать резюме по каждому из разделов, где обосновывалось, для чего представлена информация. Литературный обзор должен представлять собой не лекцию, а обоснование противоречий и необходимости собственных изысканий. Лишними в литобзоре представляются и данные, касаемые использования ксеноперикарда и аутовены, так как собственных исследований данных пластических материалов не проводилось. Уместно также было представить недостатки уже имеющихся моделей эндотелиальной дисфункции для четкого обоснования выбора собственной. Автором описывается достаточно большое количество препаратов, применяемых для лечения эндотелиальной дисфункции и профилактики рестенозов, однако не обосновывается собственный выбор. Более частая авторская оценка приводимых данных более бы украсила данный раздел диссертации.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов проведенного экспериментального исследования.

Исследование проведено на беспородных котах ($n=72$), которые содержались в условиях вивария. Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и приказе министерства высшего и среднего специального образования СССР №742 от 13 ноября 1984 г. Автор для моделирования эндотелиальной дисфункции у всех животных использовал внутрибрюшинное введение N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME), в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней. На 10 день от начала эксперимента под наркозом выполнялось оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В пределах группы ($n=16$) животным в качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона ($n=8$) и политетрафторэтилена (ПТФЭ) ($n=8$). После постановки модели животные были разделены на 4 группы: контрольную и три опытных. В группе контроля коррекция дисфункции эндотелия не проводилась. В первой опытной группе в качестве эндотелиотропной терапии применялся розувастатин, во второй – комбинация L-аргинина с розувастатином, в третьей – в качестве эндотелиопротектора использовали мелоксикам. Лечение начиналась с первых суток послеоперационного периода. В пределах этих сроков выполнялись биохимические исследования достоверно отражающие эффективность проводимого лечения. Через 6 месяцев проводилась эвтаназия животного, с последующим забором участка аорты в зоне оперативного вмешательства для проведения гистологического исследования. Глава представляет несомненный интерес с точки зрения экспериментальной медицины. К недочётам можно отнести повторное упоминание о проблеме эндотелиальной дисфункции, которое давалось ранее.

Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования. Исследование показало, что характер морфологических изменений артериальной стенки не зависит от характера использованного синтетического материала (дакрон или

политетрафторэтилен). Развитие гиперплазии интимы в зоне артериальной реконструкции имеет прямую зависимость от повышения уровней СОД, МДА, iNOS, СРБ и низким уровнем стабильных метаболитов оксида азота в биохимическом статусе. Использование комбинации лекарственных препаратов (розувастатин + L-аргинин) с целью коррекции эндотелиальной дисфункции оказалось более эффективным, чем монотерапия розувастатином и приводит к достоверному увеличению уровня стабильных метаболитов оксида азота, уменьшению толщины гиперплазированной интимы в зоне реконструктивной операции и как следствие к снижению частоты рестеноза. В работе показано, что применение селективного НПВС ассоциируется с низким уровнем стабильных метаболитов оксида азота, С-реактивного белка, повышением значения СОД, МДА и iNOS, что свидетельствует об отсутствии эндотелиопротективных свойств у препарата, при этом в морфологической картине имеет место колбовидное утолщение интимы, создающее морфологический эффект «папилломатоза» внутренней выстилки сосуда. Изучение морфологических изменений, безусловно, является сильной стороной данной работы, обосновывающей представленные выводы. К недостаткам данной главы можно отнести отсутствие описаний отличий у разных групп сравнения. При прочтении работы необходимо постоянно возвращаться к описанию морфологических изменений предыдущей группы сравнения для оценки отличий. В конце главы напрашивается резюме, отражающее анализ представленных изменений.

Таблицы и рисунки дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации, хотя и содержит некоторые повторы с введением и литературным обзором.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования, хотя по значимости логично было бы поменять 4-й и 2-й вывод местами.

Основные положения диссертационного исследования отражены в 16 опубликованных научных статьях, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, является высокой, свидетельствует о научной и практической компетентности автора.

Диссертация написана грамотно, литературным языком, однако содержит некоторые несущественные недочеты, касающиеся единичных опечаток, стилистических погрешностей. Сводную таблицу эффективностей применяемого лечения, вероятно было бы целесообразно поместить в главу собственных исследований.

Представленные замечания носят дискуссионный характер и не влияют существенным образом на общую положительную оценку работы. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Герасимова Александра Андреевича - «Экспериментальное моделирование и коррекция эндотелиальной дисфункции при артериальных реконструкциях с использованием различных видов синтетических заплат», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, выполнено на высоком профессиональном уровне. По актуальности избранной темы, новизне полученных результатов, методическому обеспечению, обоснованности выводов, их практическому и теоретическому значению – диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

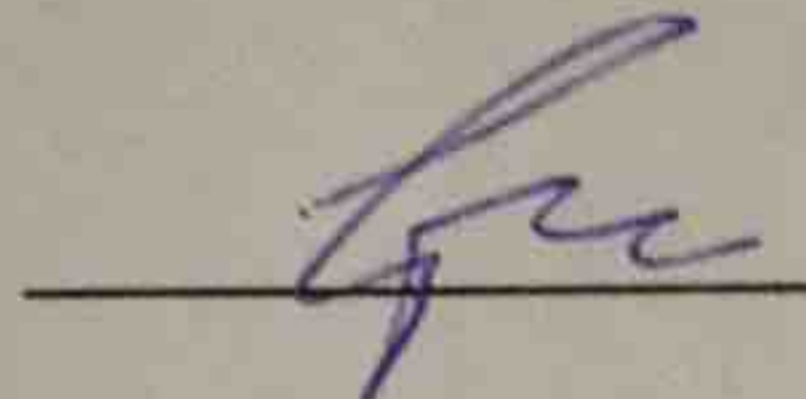
наук, а её автор достоин присвоения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой хирургии ИПДО

ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

 /Староверов И.Н./

150062, г.Ярославль, ул.Яковлевская, д.7
тел. +7 (4852) 58-91-56; e-mail - istaroverov@mail.ru

Подпись



заверяю. Уч. секр.



16.03.2016

