

## О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента  
**ГУДЫМОВИЧА Виктора Григорьевича** на диссертацию **Новикова Алексея Николаевича** на тему: «**Экспериментальное моделирование венозной эндотелиальной дисфункции и её коррекция препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: **14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия**

### **Актуальность диссертационного исследования.**

Несмотря на успехи в лечении варикозной болезни и патологии вен нижних конечностей, в целом, количество больных неуклонно растет, прочно занимая 4-5 место среди всей сердечно-сосудистой патологии. Осложненные формы хронической венозной недостаточности приводят к достаточно частой инвалидизации пациентов, а тромбоэмболия легочной артерии, как осложнение венозных тромбозов, стабильно удерживает третье место среди всех причин летальности от сосудистой патологии, вслед за инфарктом миокарда и инсультом.

Несмотря на имеющиеся подробные алгоритмы диагностики, лечения и профилактики венозной патологии, указанные выше параметры не подвергаются значимому снижению, что заставляет вести поиск альтернативных подходов к данной проблеме, среди которых, на сегодняшний день, коррекция функционального состояния эндотелия является ведущей.

В настоящее время эндотелиальная дисфункция признается многими авторами одной из возможных причин развития и прогрессирования венозной патологии, а оценка функционального состояния эндотелия может пролить свет на прогрессирование варикозной болезни и хронической венозной недостаточности, позволит оптимизировать программы их комплексной профилактики и лечения.

Актуальность проблемы определила цель диссертационного исследования Новикова А.Н., которая заключается в улучшении результатов лечения различных

заболеваний венозной системы, совершенствовании их диагностики и прогнозирования с позиции оценки функционального состояния эндотелия в эксперименте.

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

**Научная новизна исследования** состоит в том, автором впервые была предпринята комплексная оценка функционального состояния эндотелия (ФСЭ) вен на основании анализа ряда биохимических показателей (NO, индуцибельная синтаза NO). Также проведен сравнительный анализ параметров ФСЭ в зависимости от состояния антиоксидантной системы. Автором в рамках диссертационного исследования в группах лабораторных животных на различных экспериментальных моделях венозной патологии также было изучено влияние препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции на маркеры оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и морфологические изменения венозной стенки.

**Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы** основаны 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.

Материал диссертации полно отражен в автореферате и публикациях по теме диссертации. Автореферат изложен научным и, в то же время, хорошо понятным языком, содержит достаточный иллюстративный материал, по содержанию соответствует диссертации.

**Содержание диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, содержащей результаты экспериментального исследования и его обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

**В обзоре литературы** дана исчерпывающая информация о современном состоянии проблемы эндотелиальной дисфункции при заболеваниях венозной системы, а также возможных экспериментальных способах её воспроизведения. Проанализированы 53 отечественных и 186 зарубежных источников литературы. Пристальное внимание уделено описанию экспериментальных методик воспроизведения заболеваний венозной системы и роли функционального состояния эндотелия в развитии различных форм венозной патологии.

**Вторая глава** диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов исследования. Данный раздел содержит описание проведенного изучения свойств препарата на животных: модель тромбоза глубоких вен нижних конечностей создана на 35 крысах линии Wistar путем лигирования правой общей подвздошной вены и введения дистальнее лигатуры раствора тромбина, энтеральное введение препарата начиналось с 10 суток от момента операции, модель посттромботического синдрома воспроизводилась на 35 животных аналогичным способом, но применение исследуемого препарата начиналось с 31 суток от момента лигирования вены, модель L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции воспроизводилась путем внутрибрюшинного введения N-нитро-L-аргинин метилового эфира 35 крысам в течение 7 суток. Применение препарата стартовало с 8 суток от начала эксперимента, группу контроля составили 42 крысы, которым было произведено лигирование правой общей подвздошной вены с последующим введением тромбина. Животные опытных групп получали препарат в дозе 100 мг/кг/сут. в течение 6 месяцев. На кон-

трольных временных отрезках выполнялось определение метаболитов оксида азота (II), малонового диальдегида, глутатион-пероксидазы, супероксиддисмутазы и индуцибельной синтазы оксида азота (II). С использованием оптимальных морфологических методов выполнялась оценка влияния препарата на структурные изменения венозной стенки и окружающих тканей.

**Третья глава** диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования. Эксперимент по созданию моделей венозной эндотелиальной дисфункции показал эффективность их применения.

Исследование показало, что на момент постановки модели во всех опытных группах отмечалось стойкое снижение метаболитов оксида азота (II), повышение уровня интегрального показателя процессов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида, гиперактивация ферментов антиоксидантной системы и повышение уровня индуцибельной синтазы оксида азота (II). Применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина привело во всех опытных группах к достоверному повышению уровня метаболитов оксида азота (II) и нормализации процессов перекисного окисления липидов. При морфологическом исследовании выявлено положительное влияние препарата на репаративные процессы соединительнотканного каркаса венозной стенки и восстановление эндотелиального монослоя.

Научные положения, вытекающие из содержания диссертации, обоснованы приведенным фактическим материалом исследования. Решение всех поставленных перед диссертантом задач в ходе выполнения работы позволило реализовать цель исследования и сделать обоснованные выводы, отражающие результаты работы, и, таким образом, сформулировать объективные практические рекомендации.

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 единичные пунктуационные ошибки. Работа иллюстрирована 52 рисунками и диаграммами, 6 таблицами, что дает ясное представление об исследовании. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования и вытекают из них. Содержание автореферата соответствует материалам и основным положениям, изложенным в диссертации.

В качестве предложения автору следует в контексте будущих исследований использовать оценку активности эндотелиальной синтазы оксида азота (II), как основного фермента, ответственного за синтез данного метаболита, а также применения метода электронной микроскопии во всех экспериментальных группах для лучшей наглядности и сопоставимости полученного материала.

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

### **Заключение.**

Диссертационное исследование А.Н. Новикова - «Экспериментальное моделирование венозной эндотелиальной дисфункции и её коррекция препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина», представленное к защите 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 п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

**Официальный оппонент:**

**профессор кафедры хирургических инфекций Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России**

Д.м.н., доцент

« 3 » декабря 2014 года

**В.Г. Гудымович**

**Подпись д.м.н., доцента Гудымовича В.Г. заверяю.**

**Главный Ученый Секретарь ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России**

Д.м.н., профессор

**С.А. Матвеев**

*Адрес: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70*

*e-mail: [gudvic@mail.ru](mailto:gudvic@mail.ru)*

*Тел.: +7(499) 464-71-63, +7 (916) 935-26-27*

