

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Институт
хирургии имени А.В.Вишневского»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



В.А. Кубышкин

« 13 » ноября 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической значимости
диссертации Новикова Алексея Николаевича
«Экспериментальное моделирование венозной эндотелиальной дисфункции и
её коррекция препаратом микронизированной очищенной флавоноидной
фракции диосмина», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы

Диссертация Новикова А.Н. посвящена актуальной проблеме – изучению нового направления в лечении венозной патологии – коррекции эндотелиальной дисфункции. Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокой распространенностью острых и хронических заболеваний венозной системы. Развитие и прогрессирование хронической венозной недостаточности приводит к снижению качества жизни пациентов, а в дальнейшем – к инвалидизации, на фоне образования трофических язв, резистентных к медикаментозной поддержке. Несмотря на разработанные алгоритмы диагностики, лечения и профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей, распространенность данной патологии среди различных групп пациентов остается на достаточно высоком уровне.

Согласно современным представлениям, улучшение качества жизни у пациентов флебологического профиля является приоритетным направлением, которое в основном обеспечивается компрессией и медикаментозной терапией. Применение флеботропных препаратов при нарушении венозной гемодинамики обосновано как симптоматически, так и патогенетически. Наиболее широкое распространение среди флеботоников получил препарат микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина, который зарекомендовал себя не только среди сосудистых пациентов.

Улучшение результатов лечения возможно лишь на основании глубинных причинно-следственных связей, приведших к развитию нарушений венозного оттока. Одним из краеугольных камней среди подобных механизмов является дисфункция эндотелия. Поэтому изучения влияния существующих препаратов на функциональное состояние эндотелия является вполне логичным шагом на пути к оптимизации алгоритма лечения и профилактики венозной патологии.

Таким образом, с учетом актуальности проблемы лечения и профилактики острых и хронических заболеваний венозной системы, была определена цель диссертационного исследования, которая заключалась в улучшении результатов лечения различных заболеваний венозной системы, совершенствовании их диагностики и прогнозирования с позиции оценки функционального состояния эндотелия. Сформулированные задачи исследования включали в себя оценку возможности воспроизведения различных патологических состояний сердечно-сосудистой системы в качестве моделей венозной эндотелиальной дисфункции в эксперименте на животных, изучение процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при различных патологических состояниях в эксперименте, оценку функционального состояния эндотелия при экспериментальном воспроизведении различных патологических состояний, оценку морфологических изменений венозной стенки при различных экспериментально индуцированных патологических состояниях сердечно-

сосудистой системы, а также оценку влияния препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина на исследуемые в эксперименте параметры. В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены.

Связь с планом научных исследований

Настоящая работа выполнена на кафедре ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии в соответствии с планом НИР Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (№ государственной регистрации 01201154146). Тема диссертации была утверждена Ученым Советом Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 22 октября 2013 г. (протокол №3).

Новизна исследований и полученных результатов

В группах лабораторных животных при различных экспериментальных моделях венозной патологии впервые проведена комплексная биохимическая оценка маркеров функционального состояния эндотелия, биохимических показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и морфологической картины венозного русла. Также проведен анализ влияния препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина на маркеры оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, антиоксидантной системы и морфологические изменения венозной стенки при различных экспериментальных моделях эндотелиальной дисфункции.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выявлены эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина при различных экспериментально

воспроизведенных патологических состояниях венозной системы. Отмечено развитие эндотелиальной дисфункции на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов во всех экспериментальных группах животных.

Представленные в работе данные дают возможность практическим хирургам оптимизировать существующий алгоритм диагностики, лечения, профилактики и прогнозирования острых и хронических заболеваний венозной системы с позиции функционального состояния эндотелия. Показано, что коррекция эндотелиальной дисфункции приводит к улучшению морфологической картины венозной стенки, снижению ее воспалительной инфильтрации и уменьшению выраженности развития фиброзно-склеротических нарушений. Материалы исследования внедрены в практику работы ГБУ РО ОККД г. Рязани, МУЗ «Коломенской ЦРБ», в учебный процесс на кафедре ангиологии, сосудистой оперативной хирургии и топографической анатомии ГОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в практике отделений хирургии сосудов, подготовке специалистов в сфере сердечно-сосудистой хирургии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационное исследование выполнено на 147 крысах линии Wistar, которые были разделены на 4 экспериментальные группы.

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

Диссертационная работа А.Н. Новикова выполнена на современном научном уровне. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных наблюдений, не вызывающих сомнения. Использовались современные лабораторные и морфологические методы исследования. Проведена статистическая обработка данных.

Научные положения, полученные выводы достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов. Диссертационная работа Новикова А.Н. состоит из введения, трех глав, заключения, практических рекомендаций и выводов.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации полно отражены в автореферате и 15 публикациях по теме диссертации, в том числе 5 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

В качестве предложения автору рекомендуется применение электронной микроскопии во всех экспериментальных группах, а также более подробное изложение динамики морфологической картины венозной стенки и влияния на неё изучаемого препарата. Это никоим образом не снижает положительной оценки и высокой научно-практической значимости диссертационной работы и может рассматриваться в качестве перспективы для проведения будущих исследований.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена улучшению результатов лечения заболеваний венозной системы, совершенствованию их диагностики и прогнозирования с позиции оценки функционального состояния эндотелия. Она соответствует специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Заключение

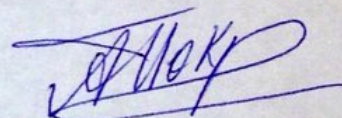
Диссертация Новикова А.Н. «Экспериментальное моделирование венозной эндотелиальной дисфункции и её коррекция препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача улучшения результатов лечения заболеваний венозной системы, совершенствование их диагностики и прогнозирования с позиции

оценки функционального состояния эндотелия, что имеет существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отделения хирургии сосудов ФГБУ "Институт хирургии им А.В.Вишневского" Минздрава России, протокол № 3 от 6 ноября 2014 г.

**Заведующий отделением сосудистой
хирургии ФГБУ «Институт хирургии
имени А.В. Вишневского» Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор**



А.В.Покровский

Подпись академика Покровского А.В. удостоверяю

**Ученый секретарь
ФГБУ «Институт хирургии имени
А.В. Вишневского» Минздрава России,
д.м.н.**



Т.Г.Чернова