

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Пшенникова Александра Сергеевича на тему: «Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность избранной темы. Развитие современной сосудистой хирургии тесно связано с развитием молекулярной биологии, что нашло свое отражение в представленной работе. Рутинной практикой стала оценка путей оттока по Rutherford и определение типа поражения магистральных артерий по TASCII для оптимального выбора хирургического лечения пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей. Большинство сосудистых хирургов страны уже владеют как открытыми, так и эндоваскулярными методиками, широкое внедрение получили гибридные технологии восстановления магистрального кровотока с возможностью одномоментной коррекции нескольких сосудистых бассейнов, во всех регионах страны широко используется концепция своевременной реваскуляризации конечностей, о чем говорят ежегодные отчеты президента общества ангиологов и сосудистых хирургов академика РАН А.В. Покровского. Тем не менее, несмотря на такой технический прогресс, процент повторных реконструкций в течение первого года приближается к 50%, а у пациентов с поражением подколенно-берцового сегмента и того выше (Покровский А.В., 2005, TASC II 2007, Сучков И.А., 2013). Причиной этих осложнений становится либо рестенотический процесс зоны реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы либо парадоксально быстрое прогрессирование атеросклероза дистальных отделов артериального русла после оперативного лечения (Калинин Р.Е., 2009, Gimbrone, M.A. 2013). В основе патогенеза этих осложнений лежит поврежденный эндотелий и нарушение его функционального состояния. Если в первом случае идет разговор о его контактном хирургическом повреждении и хроническом воспалении в зонах реконструкции, то во втором – это реперфузионное по-

вреждение всего монослоя дистальнее зоны хирургии (Гавриленко А.В., 2002, J. Kalder, 2014, S. de Franciscis, 2016, Лазаренко В.А., 2018). Есть методы эндотелиотропной терапии, основанные на плейотропных эффектах многих групп препаратов воздействовать на зоны неповрежденного эндотелия, стимулирующие его функции, но нет вариантов эндотелиопротективной терапии, направленной на быстрое восстановление поврежденных клеток.

Научная новизна и практическая значимость работы. Концепция данного исследования не направлена на поиск методов эндотелнопротективной терапии, а решает более рутинные и прикладные вопросы по функционированию защитных систем сосудистой стенки к воздействию ишемического и реперфузионного стрессов, тем более что биохимическое подтверждение реперфузионного поражения было получено во всех хирургических группах. У больных острой и хронической ишемией нижних конечностей при различных методах хирургического лечения, направленного на восстановление магистрального кровотока, впервые проведено комплексное биохимическое исследование основных механизмов адаптации тканей к ишемии и реперфузии, включающих в себя клеточный (тканый) механизм (HSP70, bcl-2), механизм формирования коллатерального русла (VEGF), во многом зависящий от функционального состояния эндотелия сосудов и выраженности эндотелиальной дисфункции (метаболиты NO). Сопряженное изучение всех этих процессов раскрывает новый взгляд на адаптационные резервы при острой и хронической артериальной недостаточности.

Проведен морфологический сравнительный анализ степени повреждения эндотелия сосудов на фоне ишемического и реперфузионного поражений.

Проведен сравнительный анализ развития окислительного стресса при моделировании ишемии и ишемии-реперфузии в сосудистой стенке и плазме в экспериментальных моделях с количественной оценкой карбонильных производных протеинов, изучена активность лизосомальных цистеиновых протеиназ B, L в

условиях экспериментального моделирования ишемии и ишемии/реперфузии в плазме крови и стенке артерии.

Дана комплексная оценка окислительной модификации белков плазмы и стенки артерии, а именно: рассчитаны площадь под кривой спектра поглощения продуктов карбонилирования протеинов, доля первичных и вторичных маркеров окислительного стресса, резервно-адаптационный потенциал в экспериментальных моделях ишемии и ишемии/реперфузии.

Разработан способ оценки реперфузионного повреждения сосудистой стенки в эксперименте после операций на аорте, заключающийся в оценке окислительной модификации белков, отличающийся определением кетон-динитрофенилгидразонов в сосудистой стенке в качестве маркера реперфузионного повреждения.

Полученные результаты будут использованы в практическом здравоохранении, а именно в сосудистой хирургии и ангиологии; в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки врача-лечебника, подготовке научно-педагогических кадров вузов. Результаты исследования окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний о патогенезе эндотелиальной дисфункции, биологических механизмах адаптации к ишемии и реперфузии.

Показана перспективность оценки окислительной модификации белков и соотношения первичных альдегид-динитрофенилгидразоны (АДНФГ) и вторичных кетон-динитрофенилгидразоны (КДНФГ) маркеров окислительного стресса, как предикторов оценки стадии и потенциальной обратимости окислительного повреждения на фоне ишемического и реперфузионного повреждения эндотелия сосудов.

Представлен новый аргумент преимущественного использования аутовены в реконструкциях на бедренно-подколенном сегменте, позволяющий восприни-

мать ее не только как тропиный соединительнотканый протез, но и биологический кондуит с физиологической активностью эндотелиальных клеток.

Представлена прогностическая модель развития реперфузионного повреждения, вплоть до развития феномена «no-reflow» в раннем послеоперационном периоде после восстановления магистрального кровотока.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 71 рисунком, 32 таблицами, 6 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 314 источников, из которых 232 зарубежных автора.

В исследование включили пациенты за период 2012-2017 года (6 лет), госпитализированных в отделение сосудистой хирургии ГБУ РО «РОККД», клинике сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Рязанского госмедуниверситета Минздрава России. 307 пациентов были разделены на 4 группы, три из которых – хирургические. Объем и вид хирургической коррекции магистрального кровотока определялся уровнем и протяженность поражения, а распределение по группам зависело от степени ишемии и стадии заболевания. Все пациенты были обследованы в объеме, отраженном в проекте «профессиональный стандарт – специалист в области хирургии», а комплекс ангиоспецифических диагностических методов опирался на «Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий».

В соответствии с заявленным протоколом исследования всем пациентам проводилось определение NO, bcl-2, HSP70, VEGF в установленные сроки (исходный уровень, до и после оперативного лечения, 2, 10 сутки, 1,3,6 месяцев). Активность лизосомальных протеиназ и уровень окислительно-модифицированных белков определяли только у пациентов в 3-ей группе (с острой ишемией) на 1, 3, 5, 7 сутки, с целью выявления репрезентативности ос-

ионовных патогенетических законов окислительного стресса в клинических и экспериментальных группах.

С целью выявления закономерностей между ишемическим, реперфузионным повреждением эндотелия и степенью биохимических изменений проведен экспериментальный этап, во время которого определена активность лизосомальных протеиназ и уровень окислительно-модифицированных белков не только в плазме лабораторных животных, но и сосудистой стенке с гистологическим контролем. Эксперимент выполнен на 90 лабораторных животных (крысах линии Wistar массой тела 250-300 г). Создавались две модели ишемии и ишемии-реперфузии путем пережатия брюшного отдела аорты (первая группа 45 животных) с последующим кондиционированием (вторая группа 45 животных). Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопа Leica DM1 4000 В с видеозахватом камерой Leica. Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии использовали микроскоп "Libra 120" с автоматическим сканированием изображений ("Carl Zeiss", Германия).

Представленные в пятой главе клинические примеры продемонстрировали проявление феномена «no-reflow» в хирургии магистральных артерий нижних конечностей, приведшей к ампутации конечности в раннем послеоперационном периоде. Отличительной особенностью биохимического профиля данных пациентов являлось двукратное уменьшение Vcl2 и HSP70 (6,85 нг/мл, 6,7 нг/мл, 0,37 нг/мл, 0,28 нг/мл).

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

Обработка результатов проводилась с использованием актуальных статистических методов. Использованные диссертантом методы исследования адекватны целям и задачам работы. Объем и современность используемых методов

исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень диссертации.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации. Выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

Достоверность и апробация исследования. Основные положения диссертационного исследования изложены в опубликованных 58 работах, из которых 15 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (цитируемых в библиографических системах Web of Science -1, Scopus – 7), два учебных пособия, патент РФ. Результаты работы представлены более чем на 30 конференциях российского и международного уровней.

Финансовая поддержка осуществлена из средств Гранта Президента Российской Федерации МК-1878.2014.7 для поддержки молодых ученых кандидатов наук, средств гранта РФФИ в рамках научного проекта № 18-313-00129 «мол-а», средств стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым СП-2164.2018.4, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

В работе имеются некоторые несущественные недочеты, касающиеся единичных опечаток, стилистических погрешностей. Указанные недостатки не носят принципиального значения и при желании автора могут быть устранены, без ущерба для работы в целом.

Диссертация Пшенникова Александра Сергеевича на тему «Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение научной проблемы - улучшения результатов хирургического лечения пациентов с хронической и острой ишемией нижних конечностей путем прогнозирования те-

чения периода реперфузии, что имеет существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой хирургических

болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный

медицинский университет» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор _____ Виктор Анатольевич Лазаренко

305041, г.Курск, К.Маркса,3

Телефон: +7(4712)588-137

e-mail : kurskmed@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора

Лазаренко В.А. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

доктор биологических наук, доцент



_____ Ольга Анатольевна Медведева

18.04.2019