

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Калинина Романа Евгеньевича на диссертацию М.В. Плотникова на тему «Применение фракции моноклеаров периферической крови, обогащенной гемопозитическими стволовыми клетками, для лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.**

### **Актуальность исследования**

Проблема своевременной и эффективной помощи пациентам с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей остается актуальной для современного здравоохранения. Диссертационная работа М.В. Плотникова посвящена одной из самых сложных проблем сосудистой хирургии – лечение пациентов с дистальными формами поражения артериального русла. Неудовлетворительные результаты хирургического и фармакологического лечения таких пациентов зачастую приводят к тому, что ангиохирурги занимают «выжидательную» тактику лечения, сосредоточившись на профилактике осложнений течения заболевания. Однако, как известно, примерно четверть таких пациентов рано или поздно переходят в стадию критической ишемии, требующей срочной активной хирургической помощи. Зачастую, возможность адекватной помощи таким пациентам ограничивается как объективными (непроходимость дистального артериального русла, тяжелый общесоматический статус), так и субъективными факторами (доступность квалифицированной и специализированной ангиохирургической помощи).

Стоит отметить высокую медико-социальную значимость развития методов стимуляции ангиогенеза для лечения ишемии нижних конечностей, позволяющей уберечь от инвалидности значительные контингенты людей трудоспособного возраста. Поэтому появление каждой новой работы,

посвященной возможностям генно-клеточных технологий для улучшения результатов лечения «неоперабельных» форм поражения артериального русла, надо считать очень важной и актуальной.

### **Связь диссертации с планом научных исследований**

Цель и задачи исследования, сформулированные в рецензируемой диссертации М.В. Плотникова, представляются обоснованными, направленными на решение актуальной научно-практической задачи, а именно, улучшение результатов лечения пациентов с дистальными формами окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей путем научного обоснования и внедрения в клиническую практику метода непрямой ревааскуляризации на основе стимуляции ангиогенеза.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Диссертант впервые доказал наличие процессов ангиогенеза в ответ на введение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. Главное отличие представленной работы заключается в том, что эффективность примененной автором методики стимуляции ангиогенеза исследована не только на основании функциональных параметров кровоснабжения, но и гистологическими исследованиями, что выполнено впервые.

Соискателем разработана, научно обоснована и апробирована методика лечения дистальных форм хронической артериальной недостаточности нижних конечностей с применением аутологичных мононуклеаров периферической крови, обогащенных гемопоэтическими стволовыми клетками, которая позволила значительно улучшить результаты лечения этой группы больных.

В работе впервые представлены данные о роли гемопоэтических стволовых клеток как основных агентов влияющих на индукцию ангиогенеза и определено их минимальное целевое значение, необходимое для запуска



данного процесса. Безусловно полученные данные имеют большую перспективу их применения в будущих научно-практических исследованиях.

### **Достоверность полученных результатов**

Исследование основано на результатах лечения пациентов с дистальной формой поражения артериального русла в стадии перемежающейся хромоты. Аутооттрансплантации фракции мононуклеаров периферической крови, обогащенной гемопоэтическими стволовыми клетками, подвергнуто 30 пациентов. Для оценки эффективности применяемого метода лечения соискателем приведена группа сравнения из 26 пациентов. Все больные были тщательно обследованы с помощью современных инструментальных методов исследования. Иммуногистохимические исследования отвечают современным требованиям и протоколам. Полученные цифровые данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Используются параметрические и непараметрические методы статистики. Все это свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Методики исследования, используемые автором, являются современными и информативными. Несмотря на сравнительно небольшую группу исследованных пациентов в работе приводятся только статистически значимые и выверенные данные, обработанные с использованием современных методов статистики. Основные задачи, поставленные для достижения намеченной цели, актуальны и полностью решены. Выводы отражают результаты проведенного исследования и отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации вытекают из результатов проведенного исследования и действительно могут быть использованы в клинической практике у больных, не являющихся кандидатами для хирургического лечения ишемии нижних конечностей вследствие характера поражения артериального русла.

## **Оценка содержания диссертации, замечания по ее оформлению**

Диссертационная работа М.В.Плотникова изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков и 20 таблиц. Список литературы включает 201 источник. Диссертация построена по классической схеме, включающей введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Во введении показана актуальность темы исследования, сформулированы его цель и задачи, положения, определяющие научную новизну и практическую значимость работы; даны сведения об апробации диссертации, ее структуре, внедрении результатов исследования в практическую медицину. Обзор литературы достаточно глубоко освещает изучаемую проблему лечения пациентов с заболеванием периферических артерий и логично разделен на части, где описаны причины и механизмы развития окклюзирующих заболеваний, современное состояние их хирургического лечения, а также описана теоретическая концепция ангиогенеза и данные клинического применения клеточной терапии. Во второй главе автор представляет клинический материал и методы выполненных исследований. Приведена клиническая характеристика всех 54 обследованных больных ишемией нижних конечностей, представлены методы инструментального обследования, методология получения клеточного аутотрансплантата, способ забора биопсийного материала и проведения морфологического исследования. В конце этой главы отражены методы статистической обработки полученных результатов. В следующих главах подробно представлены результаты научного исследования. В третьей главе диссертантом представлена группа сравнения, где изучено естественное течение заболевания на фоне стандартной терапии. Полученные автором данные согласуются с литературными данными о тенденции к прогрессированию заболевания, и подтверждает необходимость каких-либо мер для адекватной помощи данным пациентам. Четвертая глава посвящена изучению непосредственных



и отдаленных результатов аутотрансплантации фракции моноклеаров периферической крови, обогащенной гемопозитическими стволовыми клетками, у пациентов со ИБ степенью ишемии нижних конечностей. Диссертант доказал значительное и стойкое улучшение функциональных параметров кровоснабжения конечности. Кроме того, как уже отмечалось ранее, автор впервые приводит данные сравнительного гистологического анализа прироста плотности капиллярной сети в группе пациентов, что позволило ему получить данные о наличии ангиогенеза в ответ на стимуляцию по предложенной методике с высокой достоверностью.

В «Заключении» автор подводит итоги проведенного исследования и обсуждает его результаты. Выводы четко и понятно сформулированы. Они полностью соответствуют поставленным задачам и содержанию работы. Практические рекомендации, несомненно, окажутся полезными для сердечно-сосудистых хирургов и исследователей, работающих в данном направлении. Полученные результаты и выводы диссертации рекомендовано использовать при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов на циклах сосудистой хирургии. Автореферат диссертации и публикации (13, из них 4 в журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России) отражают все основные положения проведенного исследования. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана хорошим литературным языком, тщательно выверена, имеющиеся стилистические погрешности единичные и не снижают общего хорошего впечатления о работе.

### **Заключение**

Резюмируя выше изложенное, полагаю, что диссертация М.В. Плотникова на тему «Применение фракции моноклеаров периферической крови, обогащенной гемопозитическими стволовыми клетками, для лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое

решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных дистальными формами поражения артерий нижних конечностей IIБ степени хронической артериальной недостаточности, что имеет значение для развития сердечно-сосудистой хирургии.

С учетом достаточно высокого методического уровня работы и ее большой практической значимости имеются все основания заключить, что данная диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. Постановлением Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

#### **Официальный оппонент**

заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор



Р.Е. Калинин

Подпись руки Р.Е. Калинина заверяю:  
проректор по научной, инновационной и воспитательной работе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор

В.А. Кирюшин

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9. тел.: 8(4912) 460 801; 8 920 975 4443  
e-mail: kalinin-re@yandex.ru; rzgmu@rzgmu.ru.  
Официальный сайт: www.rzgmu.ru, www.рязгму.рф