

О Т З Ы В

**на автореферат диссертации Крылова Андрея Александровича
«Современные подходы к лечению пациентов с критической ишемией
нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном
диабете», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.**

Диссертационная работа Крылова Андрея Александровича посвящена изучению важного и перспективного направления в сердечно-сосудистой хирургии – лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета при помощи современного биотехнологического метода – генной терапии. Как известно, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в промышленно развитых странах среди причин смертей, а сахарный диабет (СД) за счет развития специфической макроангиопатии усугубляет течение заболевания. СД диагностируется у 12-20% пациентов с патологией периферических артерий и служит фактором, ухудшающим отдаленные результаты хирургических артериальных реконструкций при ишемии конечности.

Несомненно, что всем пациентам с критической ишемией показано оперативное лечение, однако при наличии диабетической ангиопатии в разы увеличивается число пациентов с дистальным типом поражения сосудистого русла, которым невозможно выполнить артериальную реконструкцию. Оперативное пособие выполняется только в 50% случаев, в 25% случаев пациенты получают консервативное лечение. Четверть пациентов с впервые выявленной критической ишемией при этом обречены на первичную ампутацию.

Учитывая неудовлетворительные результаты лечения, необходим поиск новых точек приложения для лекарственных препаратов и альтернативных подходов к лечению. Метод генной индукции ангиогенеза является

перспективным в отношении этой группы пациентов; метод уже занял свою нишу показаний при лечении пациентов с «чистым» атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей. Теперь же исследователи оценивают экспериментальные возможности улучшения лечения ишемии с диабетическим компонентом патогенеза и клинической оценкой безопасности и эффективности, что делает тему исследований современной и актуальной, а полученные результаты – новыми.

Исследование включало экспериментальную и клиническую части.

В экспериментальном исследовании 24 белым красим линии Wistar, разделенным на 3 группы наносили хирургическую рану кожи размером 8×8 мм в межлопаточной области. Животным контрольной группы в края раны вводили 200 мкл воды для инъекций, а в экспериментальных группах в края раны внутрикожно был введен раствор 60 мкг или 200 мкг плазмиды pCMV-VEGF165. Всем животным на 3, 6 и 10 сутки выполняли планиметрию раны, а после выведения из эксперимента изготавливали гистологические срезы, измеряли протяженность раны, не покрытой эпителием, оценивали количество αГМА-положительных сосудов и число нейрофиламент-положительных структур.

Экспериментальная часть исследования показала, что в исследуемых группах процессы репарации протекали активные, причем полное заживление раны в большинстве случаев было получено в группе, получавшей 200 мкл раствора плазмиды pCMV-VEGF165, таким образом стоит отметить дозозависимый эффект генной стимуляции ангиогенеза. Влияние генной индукции так же проявлялось в виде увеличения количества и качества кровеносных сосудов, объема и степени «зрелости» грануляционной ткани в исследуемых группах по сравнению с контролем.

Полученные в эксперименте данные легли в основу обоснования начала клинического исследования, в котором приняло участие 140 пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом. Было установлено, что у пациентов получавших генную терапию, доля сохранения

конечности выше чем в контроле, для них характерно меньшее число летальных исходов. Отмечено положительное влияние генной индукции на отдаленные результаты оперативного лечения при прогрессировании заболевания и окклюзии зоны реконструкции. При сравнении групп с консервативным подходом выявлены достоверно лучшие приросты таких инструментальных показателей, как линейная скорость кровотока, транскутантное напряжение кислорода, динамика заживления некроза, купирование симптомов нейропатии.

Таким образом представленная работа представляет собой законченное экспериментально-клиническое исследование, в котором результаты фундаментальных исследований подтверждены клиническим исследованием, а следовательно, созданы реальные предпосылки для практического внедрения анализируемого автором подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Материалы, изложенные в автореферате, свидетельствуют, что исследование А.А. Крылова отвечают 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 медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Директор Департамента
фундаментальной медицины, д.м.н.,
профессор, заведующий лабораторией
молекулярной и клеточной
нейробиологии Департамента
фармации и фармакологии Школы
биомедицины



И.С. Брюховецкий

Подпись <u>И.С. Брюховецкого</u>
удостоверяю Начальник отдела кадрового делопроизводства
ДВФУ <u>Сборная (Брюховецкий И.С.)</u>
" 06 " 06 20 18 г. 3