

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Савіна Володимира Васильовича «Клітинна стимуляція ангиогенезу в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Актуальність обраної теми дисертації

Робота присвячена одній з найбільш актуальних проблем загальної та судинної хірургії – комплексному лікуванню хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок (ХІНК). ХІНК – одне з поширених судинних хірургічних захворювань, частота якого серед дорослого населення досягає 10-15%, характеризується значною кількістю ускладнень, інвалідизації та є однією з найпоширеніших причин нетравматичної ампутації нижніх кінцівок. В останні десятиріччя все більше уваги надається перспективним малоінвазивним втручанням та методам лікувального впливу, що базується на останніх досягненнях молекулярної біології.

В більшості випадків використовують методи непрямой реваскуляризації, серед яких доречно виділити наступні: остеотрепанція, фасціотомія, поперекова симпатектомія, пересадка шкірних клапотів на ніжці, аутотрансплантація чепця на судинній ніжці, трансплантація мультипотентних клітин жирової тканини, аутотрансплантація аспірата кісткового мозку тощо. Автор обрав один з нових підходів – застосування клітинних технологій, а саме клітин кордової крові, для лікування пацієнтів з дистальним ураженням артерій нижній кінцівок, зумовлених облітеруючим атеросклерозом. Слід зазначити, що даних з цього питання у доступних джерелах літератури вкрай мало.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол №3 від 23

жовтня 2014 р.).

Таким чином, актуальність дисертаційної роботи В.В. Савіна на тему «Клітинна стимуляція ангиогенезу в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок» підтверджується важливим значенням досліджуваної проблеми, необхідністю удосконалення існуючої лікувальної тактики та потребою розробки нових методів лікування на підставі запропонованого наукового підходу.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дослідження впливає з основних наукових положень, рекомендацій та висновків дисертації.

Зокрема, автором вперше на експериментальній моделі ішемії кінцівок показано позитивний лікувальний вплив запропонованого лікувального підходу – трансплантації клітин кордової крові на процеси ангиогенезу та покращання кровотоку, відновлення функціонального стану судин.

У роботі отримані нові дані, що суттєво доповнюють відомості стосовно закономірностей та механізмів розвитку хронічної ішемії нижніх кінцівок при атеросклеротичному враженні, для визначення стану мікроциркуляторного русла при застосуванні трансплантації клітин кордової крові.

У дисертаційній роботі, на підставі поглибленого дослідження патогенезу та морфологічної картини ХІНК, науково обґрунтовано та запропоновано (захищено патентом) нову методику лікування хворих з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок, що полягає у використанні трансплантації стовбурових клітин кордової крові для лікування пацієнтів з дистальним ураженням артерій нижній кінцівок, зумовлених облітеруючим атеросклерозом.

У даному дослідженні, вперше доведено, що застосування трансплантації клітин кордової крові в комплексному лікуванні ХІНК в клінічній практиці дозволяє покращити процеси мікроциркуляції, вірогідно збільшити дистанцію безбольової ходьби та зменшити ступінь ішемії.

Характеристика дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Представлена до захисту дисертаційна робота є завершеною науково-дослідною працею у напрямку оптимізації хірургічної допомоги хворим з хронічною ішемією нижніх кінцівок. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургії №1 Буковинського державного медичного університету МОЗ України «В експерименті та клініці визначити ефективність застосування клітинних трансплантатів аутологічного та галогенного походження в лікуванні хворих на хронічні ішемічні стани», номер державної реєстрації 0112U001146 та «Особливості діагностики, прогнозування розвитку ускладнень та лікування деяких хірургічних захворювань органів черевної порожнини у хворих з генетично детермінованими предикторами їх несприятливого перебігу» номер державної реєстрації 0116U002936.

Дисертаційна робота Савіна В. В. написана за традиційною схемою на 185 сторінках комп'ютерного машинописного тексту та складається з наступних структурних частин: анотації, вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій та списку першоджерел літератури.

У **Вступі** наводиться обґрунтування актуальності обраної теми дисертаційної роботи, встановлені мета та завдання дослідження, предмет та об'єкт дослідження, визначена наукова новизна та практична цінність роботи, наведено особистий внесок здобувача та апробаційні дані дисертації.

Розділ 1 – огляд літератури досить ретельно відображає сучасний стан досягнень причин виникнення, епідеміологічних даних поширення, частоти ускладнень та ін., а також наводяться сучасні дані стосовно класифікації, методів діагностики та хірургічного лікування хворих на ХІНК. Окремі частини розділу присвячуються можливостям застосування методів непрямой реваскуляризації, застосуванню клітин кордової крові при різних патологічних процесах. При написанні цього розділу дисертантом

сучасні світові літературні публікації провідних вітчизняних та закордонних фахівців, вивчені дані міжнародних рандомізованих досліджень та їх мета-аналізи. Автором проаналізовані загальновизнані положення та визначені дискусійні питання у хірургічному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок. Розділ закінчується коротким підсумком, у якому автор узагальнює наведені дані та обґрунтовує подальший напрямок та перспективи досліджень.

Принципових зауважень до даного розділу немає.

Розділ 2 присвячено викладенню матеріалу та методів дослідження, обширний, методологічно розподілений на експериментальну та клінічну частини. У цьому розділі наведена характеристика методів дослідження, висвітлені дизайн та обрана методологія дослідження, охарактеризовані експериментальна частина, основна та контрольна групи хворих клінічного етапу дослідження. Особлива увага в розділі приділяється етичним моментам здійснення дослідження, оскільки мова йде про трансплантацію клітин та тканин. Розділ добре ілюстрований, містить значну кількість таблиць і рисунків.

Розділ дещо громіздкий, клінічна характеристика хворих, що приймають участь у дослідженні та експериментальної частини дещо надмірно деталізована. Окремі методи наводяться у розширеному форматі, стосовно інших наводяться тільки літературні посилання.

При рецензуванні даного розділу, у порядку наукової дискусії виникли наступні запитання: Чому автор вирішив провести експериментальне дослідження? Чим зумовлений вибір саме цієї експериментальної моделі ішемії, які її переваги та недоліки?

Розділ 3 присвячений результатам експериментального вивчення ішемії нижніх кінцівок та обґрунтуванню застосування розробленої методики трансплантації клітин кордової крові у хворих на ХІНК. У розділі приводяться матеріали морфологічного дослідження та результатів апробації методики в експерименті. Слід відмітити наявність великої кількості якісних ілюстрацій у

даному розділі.

Водночас, при аналізі даного розділу виникають окремі запитання: Чи є обрана модель патологічного процесу адекватною клінічному прототипу і чим це підтверджується? Чи не пояснюється лікувальний ефект введення клітин кордової крові експериментальним тваринам тим, що це є генетично чужорідний матеріал іншого виду і таким чином, здійснюється імуностимуляція?

У наступному **Розділі 4** представлені результати застосування в клініці розробленого методу лікування ХІНК з використанням трансплантації клітин кордової крові. Розділ написаний добре та ілюстрований таблицями та рисунками, достовірність отриманих даних підтверджує достатня статистична обробка. Значна увага приділяється аналізу змін якості життя під впливом запропонованого методу лікування з використанням трансплантації клітин кордової крові. При рецензуванні даного розділу виникає запитання: Чому хворим контрольної групи, на відміну від основної групи не робили повторне ангиографічне дослідження?

Обидва розділи власних досліджень закінчуються коротким, змістовними підсумками, у якому робиться своєрідний висновок, що випливає з отриманих результатів. У тексті зустрічаються граматичні, орфографічні, лексичні та стилістичні помилки та невдалі вирази, невиправдані терміни.

У **розділі 5** „Аналіз та узагальнення результатів досліджень” викладено основні наукові положення дисертаційної роботи та аналіз результатів досліджень відповідно до сучасного стану проблеми, що вивчається.

Висновки сформульовані коректно, відповідають завданням дисертаційного дослідження та логічно виходять з матеріалів і тексту роботи. Практичні рекомендації конкретні, змістовні, мають практично-орієнтовану спрямованість.

Ознайомлення з дисертаційною роботою дозволяє стверджувати, що дисертант виконав поставлені завдання дослідження.

Автореферат відповідає за змістом дисертації, відображає основні

наукові положення, висновки та рекомендації наведені у роботі.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Теоретичну значимість мають отримані автором із застосуванням сучасних методик дані про особливості патогенезу хронічної ішемії на фоні атеросклеротичного ураження артерій, що дозволило взяти отримані результати за основу розробленого лікувального підходу.

Дисертантом вперше в експерименті при застосуванні стовбурових клітин кордової крові за допомогою імуногістохімічних методів встановлено постійну структурну стимуляцію регенераторних процесів і ангиогенезу внаслідок збільшення експресії фактору Віллебранда та експресії віментину.

Вперше показано, що лікувальний вплив трансплантації клітин кордової крові у хворих на ХІНК проявляється формуванням мережі функціонуючих капілярів, посиленням експресії мезенхімального фактору віментину в периваскулярних структурах та фактору Віллебранда в стінці новоутворених капілярів, пік активності цих процесів припадає на 3-6 місяць дослідження.

Вперше доведено, що застосування методу трансплантації клітин кордової крові у хворих на ХІНК призводить до стійкого зростання якості життя завдяки зниженню ступеня ішемії та, як наслідок, покращення працездатності, поліпшення особистого благополуччя пацієнтів у фізичній, психологічній та соціально-економічній сфері, зокрема, становлено збільшення індексу якості життя у пацієнтів основної групи у 1,8 разу. Таким чином, проведені дослідження дозволили отримати нові наукові дані, які покладені в основу оптимізації лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок із дистальним ураженням, шляхом розробки та впровадження нових методів реваскуляризації зі стимулюванням ангиогенезу та моделюванням капілярного русла із застосуванням трансплантації клітин кордової крові.

Практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Савіна В. В. має науково-прикладне спрямування. Роботу присвячено актуальній проблемі – оптимізації хірургічної тактики та

вибору методу лікування і післяопераційної реабілітації у хворих з атеросклерозом при хронічній ішемії нижніх кінцівок на фоні дистального ураження артерій, покращення клінічного перебігу і результатів лікування, що знижує частоту післяопераційних ускладнень і покращує якість життя таких пацієнтів. Практична значимість роботи полягає в науковому обґрунтуванні, розробці та оцінці ефективності методу непрямой реваскуляризації у хворих на ХІНК, що дозволяє суттєво покращити результати лікування таких хворих. Усі запропоновані інновації клінічно обґрунтовані, підтверджені з позицій доказової медицини, підтверджені Патентом України та відображені в наукових публікаціях автора. Розроблена методика детально викладена, на підставі чого може бути відтворена іншими фахівцями. Впровадження запропонованого підходу в роботу профільних хірургічних відділень дозволить істотно поліпшити результати лікування цієї численної категорії хворих.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати дисертаційної роботи отримані з використанням сучасних методів. Експериментальне дослідження відповідає сучасним вимогам, дозволило адекватно відтворити патологічні зміни, що вивчаються, а також оцінити можливість апробації запропонованого лікувального підходу в умовах клініки. Вивчення морфологічних змін проводилось загальноприйнятими гістологічними та специфічними імуногістохімічними методами. У клінічних умовах для оцінки стану хворих застосовували: загальноклінічні методи, ультразвукову доплерографію, лазерну доплерівську флоуметрію, рентгенконтрастну ангіографію. Результати роботи є принципово новими та достовірними і проаналізовані з використанням сучасних аналітичних та статистичних методів. Проведені необхідні контрольні клінічні спостереження, дані яких виключають неоднозначність тлумачення результатів дослідження. Наукові положення та висновки належним чином проілюстровані, добре обґрунтовані та базуються на достатній кількості

випадків.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи у повному обсязі опубліковано 21 наукова праця, що повною мірою відображають зміст роботи й отримані результати, з них 14 статей у фахових виданнях, 1-у наукометричних виданнях країн ЄС; 5 тез наукових доповідей, 1 патент на корисну модель.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Основні зауваження до дисертації викладено при характеристиці роботи за розділами. Більшість з них була виправлена у процесі рецензування роботи. Всі зауваження мають технічний та дидактичний характер, вони не є принциповими і не знижують наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційного дослідження доцільно використовувати у лікувальній роботі загальнохірургічних та спеціалізованих відділень установ охорони здоров'я, які надають медичну допомогу хворим з хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація Савіна Володимира Васильовича "Клітинна стимуляція ангиогенезу в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок", що подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія є завершеною роботою, яка виконана з використанням сучасних методів дослідження. Оформлення та стиль дисертації є суто науковими. Виявлені під час рецензії недоліки не принципові та не зменшують цінності дисертації. За обсягом та новизною отриманих результатів, високим науково-методичним рівнем дисертація повністю відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів" затвердженої Постановою КМ України №567 від 24 липня 2013 року (із

змiнами, внесеними Постановами Кабiнету Міністрiв України №656 вiд 19 серпня 2015 року i №115 вiд 30 грудня 2015 року), що висуваються до кандидатських дисертацiй, автор Савiн В. В. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спецiальнiстю 14.01.03 – хiрургiя.

Офiцiйний опонент:

Завiдувач вiддiленням

гострих захворювань судин

ДУ «Інститут загальної та невідкладної
хiрургiї iменi В.Т. Зайцева

НАМН України»,

доктор медичних наук, професор



Прасол В. О.

