

## ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Володимира Васильовича Савіна  
"Клітинна стимуляція ангиогенезу в комплексному лікуванні хворих на  
хронічну ішемію кінцівок", подану на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.**

### **1. Актуальність обраної теми дисертації**

У сучасному суспільстві атеросклеротичне ураження артерій та хронічна ішемія нижніх кінцівок стає все більш поширеним захворюванням серед населення особливо старших вікових груп. Прогресуюча хронічна ішемія нижніх кінцівок призводить до розвитку ускладнень, зниження працездатності, втрати якості життя. Далеко не останнє значення має і питання втрат працездатності та пов'язані з цим непрямі витрати на обслуговування таких пацієнтів після ампутацій. Витрати на лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок сягають до 3-5% всього бюджету охорони здоров'я та не мають тенденцію до зниження. Оптимальним методом лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок вважається хірургічна адекватна ревазуляризація кінцівки, що досягається завдяки шунтуючим операціям та різним видам ангиопластики. Тим не менш, результати хірургічної ревазуляризації не можна вважати задовільними, спостерігається тенденція до зростання мультифокальних уражень, із кальцинозом артерій та незадовільними дистальним руслом. Прямі реконструкції в таких умовах можливо виконати лише в близько половині випадків. Це стосується гомілкових сегментів, судинне русло яких не відповідає різко збільшеному об'єму крові, що надходить після проведеної прямої ревазуляризації. Тому, в останнє десятиріччя посилено розвивається напрямок непрямой ревазуляризації нижніх кінцівок при ішемічному враженні. Проте, існуючі методи непрямой ревазуляризації володіють цілим рядом недоліків, перш за все, недостатньою ефективністю та високою ціною і недоступністю. Автором пропонується новий підхід до непрямой ревазуляризації та покращання мікроциркуляторного русла, шляхом

використання стовбурових клітин кордової крові. Такий підхід є актуальним і своєчасним, а висвітлення всіх вищеперерахованих аспектів на рівні доказової медицини в літературних джерелах недостатнє, що робить обрану тему досить актуальною.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Буковинського державного медичного університету МОЗ України «В експерименті та клініці визначити ефективність застосування клітинних трансплантатів аутологічного та алогенного 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. Дисертант є співвиконавцем вказаних тем. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол №3 від 23 жовтня 2014 р.).

## **3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що автором отримані нові наукові дані, аналіз яких призвів до нової якості у вирішенні проблеми поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок шляхом застосування клітинної стимуляції ангиогенезу.

Отримані нові наукові дані щодо впливу трансплантації клітин кордової крові на стан мікроциркуляції та колатерального кровообігу в різних сегментах артеріального русла за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії. Розширені наукові дані про стимуляцію ангиогенних процесів зі стабілізацією регенераторної реакції, що проявляється формуванням мережі

функціонуючих капілярів, як результат застосування трансплантації клітин кордової крові. На підставі експериментальних та клінічних досліджень регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляції науково обгрунтовано лікувальний підхід до трансплантації клітин кордової крові.

Таким чином, проведені дослідження дозволили отримати нові дані, які покладені в основу оптимізації лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок при облітеруючому атеросклерозі із дистальним ураженням.

#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження**

Теоретичну значимість мають отримані автором із застосуванням сучасних методик дані, за допомогою імуногістохімічних методів дослідження, які вказують на постійну структурну стимуляцію регенераторних процесів і ангиогенезу внаслідок збільшення експресії фактору Віллебранда та експресії віментину, що є маркерами утворення ендотеліоцитів та стимуляції ангиогенезу.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження**

Автором сформульовані покази та протипокази для застосування розробленого методу трансплантації клітин кордової крові при хірургічному лікуванні хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок. Автором апробовано метод у клініці та доведена ефективність його застосування з метою непрямой реваскуляризації. Автором розроблена власна методика застосування клітин кордової крові. Практична цінність роботи підтверджена позитивними безпосередніми та віддаленими результатами лікування пацієнтів основної групи з даною патологією.

#### **6. Ступінь обгрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Мета і завдання дослідження сформульовані після аналітичного огляду великої кількості літератури, достатнього для узагальнення існуючих проблем з лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок при облітеруючому атеросклерозі із дистальним ураженням.

Для досягнення мети і вирішення проблеми автор проаналізував, як результати лікування хворих, чого цілком достатньо для достовірних висновків, а також відтворив модель патологічного процесу в експерименті. Результати досліджень опрацьовані за допомогою загальноприйнятих методів статистики. У роботі застосовувалися тільки сучасні, адекватні поставленим завданням, методи дослідження, що дає можливість позитивно оцінити її науковий рівень. Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації є повністю аргументованими. Формулювання висновків та рекомендацій є результатом логічного аналізу, як теоретичного матеріалу, так і клінічних досліджень.

### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації. В авторефераті знайшли концентроване відображення всі аспекти проведених досліджень. Автореферат оформлений у відповідності з вимогами, що пред'являються МОН України. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця, з яких 2 статті у науковому фаховому виданні України; 5 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; 1 стаття у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 7 статей у інших наукових виданнях України; 5 тез наукових доповідей, 1 патент на корисну модель.

. У зазначених публікаціях відображено зміст усіх розділів проведених досліджень.

### **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення**

Робота оформлена згідно з вимогами ДАК МОН України до дисертацій, викладена на 185 сторінках і складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, власних досліджень, які викладені в 3 розділах, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури з 244 джерел (71 кирилицею і 173 латиницею) та додатків. Робота побудована в загальноприйнятому

дисертаційному стилі, методологічно грамотно, досить повно ілюстрована 58 рисунками та 26 таблицями.

Представляється доцільним вказати деякі недоліки дисертації, що в цілому не знижують цінності роботи.

У вступі, який написаний до загальноприйнятих вимог, автор правильно визначив медико-соціальну значимість проблеми, вказав на невирішені питання. Мета роботи сформульована чітко, грамотно. Завдання дослідження відповідають обраній меті, сформульовані добре і вказують на практичну значимість та наукову новизну роботи. Наукова новизна містить основні важливі положення дисертації, але цей підрозділ можна дещо конкретизувати.

Розділ 1 (огляд літератури) викладений автором на основі значної кількості джерел інформації. Розділ написаний в аналітичному плані, із огляду літератури чітко впливає необхідність проведеного дослідження. Ґрунтовно викладено сучасні підходи до лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок, методів непрямой реваскуляризації, застосування стовбурових клітин взагалі та клітин кордової крові для лікування різних патологічних станів. Підсумовує пошукач огляд літератури коротким висновком про невирішені проблемні питання і необхідність проведення нових досліджень у цьому напрямку. В літературному огляді необхідно зробити акценти на проблематиці в нозології.

Розділ 2 присвячений дизайну, матеріалам та методам дослідження, обширний, деталізований, висвітлює експериментальний та клінічний етапи роботи. Обсяг дослідження – достатній. Представлені дані стосовно відповідності вимогам біоетики, оскільки уснуюча нормативна база вимагає проведення експериментальної апробації трансплантаційних методик перед використанням в умовах клініки. Представлені критерії включення пацієнтів у дослідження, виключення з аналізу, принципи формування груп, використання рекомендованих класифікацій, є адекватним і дозволяє із високою достовірністю оцінити отримані результати. Детально викладена

загальна характеристика досліджуваної вибірки, використані методи клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних, морфологічних досліджень. Ретельно описана власна методика застосування трансплантації клітин кордової крові з урахуванням запропонованих автором інновацій. Описані методики суб'єктивної якості життя. Окремі методичні матеріали, використані в дослідженнях, винесені в додаток. Зауваження: окремі відомі методи описані занадто детально, клінічну характеристику хворих можна було би частково перенести у розділ 5, що розвантажило би розділ 2.

Розділ 3. У ньому представлені результати експериментальної частини дослідження. Розділ відображає заявлений у назві матеріал. Текст написаний добре, представлені таблиці та рисунки, слід відмітити добре проведену статистичну обробку отриманих результатів та опис результатів морфологічного гістологічного та гістохімічного дослідження.

Зауваження: окремі гістологічні зрізи містять артефакти, які можна відкоригувати.

Четвертий розділ базується на клінічному дослідженні та присвячений вивченню безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок із застосуванням розробленого методу трансплантації клітин кордової крові. Також показані результати оцінки змін якості життя у хворих основної та контрольної груп. Розділ написаний коректно, зауваження: розділ слід було б закінчити короткими висновками щодо отриманих результатів, а також детальним списком публікацій до даного розділу.

У розділі, „Аналіз і узагальнення результатів досліджень” викладено основні положення дисертаційної роботи та аналіз результатів досліджень відносно досягнень сучасної хірургічної науки. Пошукувач наводить коротко отримані результати і порівнює їх із подібними проведеними дослідженнями. Розділ побудований згідно прийнятих вимог, підводить підсумок роботи, проведена дискусія з іншими авторами є достатньою не викликає зауважень.

Відповідно до завдань дослідження сформульовано п'ять висновків, які повністю розкривають суть дослідження, ще раз вказують і підтверджують наукову новизну та значимість роботи. Вони конкретні, містять результати із вказанням статистичної достовірності, однак потребують більшої чіткості в формулюваннях залежно від поставлених завдань.

Практичні рекомендації – практично орієнтовані, зрозумілі, можуть бути відтворені судинними хірургами відповідної кваліфікації.

При рецензуванні роботи виникли окремі запитання до автора у порядку наукової дискусії:

1. Автор рекомендує лазерну доплерівську флоуметрію, як метод моніторингу стану мікроциркуляторного русла у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок, яким проводились непрямі методи реваскуляризації чи можна з цією метою (моніторингу) застосовувати інші інструментальні методи дослідження?
2. Чи спостерігав автор гострі судинні події (тромбози, емболії) різної, у тому числі іншої локалізації в процесі спостереження за хворими?

Зазначені зауваження та запитання не мають принципового характеру і не впливають на наукову та практичну значимість дисертаційної роботи.

## **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Результати досліджень можуть бути впроваджені в клінічну практику хірургічних та судинних центрів України, які надають допомогу хворим на хронічну ішемію нижніх кінцівок із дистальним ураженням.

Широке впровадження результатів дисертаційної роботи в діяльність практичної охорони здоров'я дозволить значно підвищити рівень медичної допомоги хворим на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

## **10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

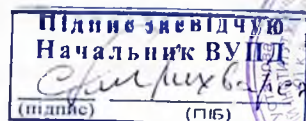
Дисертаційна робота Володимира Васильовича Савіна на тему «Клітинна стимуляція ангіогенезу в комплексному лікуванні хворих на

хронічну ішемію кінцівок», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є самостійно виконаним, завершеним науковим дослідженням, яке присвячено вирішенню актуального завдання клінічної хірургії. Проведене дослідження містить як теоретичний аспект, який поповнює знання фундаментальної науки, так і практичний, який розширює можливості прикладної хірургії. Мета роботи – покращити результати лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок шляхом клінічного застосування трансплантації клітин кордової крові – в роботі досягнута.

У дослідженні використовувалися вірний методологічний підхід, сучасні методи дослідження і адекватні статистичні методики. Обсяг матеріалу є достатнім для обґрунтованих висновків та рекомендацій.

Таким чином, за актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю та оформленням дисертаційна робота Володимира Васильовича Савіна на тему «Клітинна стимуляція ангіогенезу в комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію кінцівок», представлена на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук, повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кандидатських дисертацій на підставі п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 24 червня 2013 р. № 567 зі змінами згідно постанови Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., а сам дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент  
завідувач відділу хірургії  
магістральних судин  
ДУ «Національний інститут хірургії та  
трансплантології імені О.О. Шалімова  
НАМН України»,  
доктор медичних наук, професор



П.І. Нікульников