

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук А.В. Евтушенко
на диссертационную работу Стрельникова Артема Григорьевича
«Химическая денервация сердца для устранения фибрилляции предсердий
(экспериментальная работа)»
представленную для публичной защиты в диссертационный совет Д208.063.01 при
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.26– сердечно-сосудистая хирургия

Оценка актуальности работы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся предсердных тахикардий (до 10% в популяции 70-ти летних), которая, не являясь жизнеугрожающей аритмией, в 2 раза увеличивает смертность и в 5-7 раз - риск ишемического инсульта [Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. – 2012. – № 2. – С. 5–13.].

Этиология и патогенез ФП остаются не до конца изученными, у части пациентов с верифицированной ФП не удается установить основное заболевание, которое могло привести к развитию аритмии, поэтому данная форма аритмии носит название идиопатическая [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962].

Одной из возможных причин развития ФП является дисфункция автономной нервной системы [С. Рарропе, 2004; N.Doll, 2008]. При этом не отрицается, что в некоторых случаях воздействием лишь на элементы автономной сердечной нервной системы можно создать условия для возникновения ФП [Hou Y. et al., 2007]. Более того, задачу снижения аритмогенной готовности предсердного миокарда не удается решить модуляцией одного из отделов вегетативной нервной системы, так как значительная часть ганглионарных нервных клеток экспрессируют двойной - адрено-холинергический фенотип [P.-S. Chen, et al., 2014]. Ряд исследований показали, что уменьшение автономной иннервации, снижает количество и продолжительность эпизодов предсердных тахикардий (спонтанных и индуцированных), а нейромодуляция играет определенную роль в контроле над ФП [Richer L. et al., 2008]. В свою очередь, попытка радиочастотной или криоабляции этих структур сопровождается обширными повреждениями окружающего миокарда и не всегда эффективна, учитывая их субэпикардальное расположение, часто внутри жировых подушек эпикарда [Armour J. et al., 1997]. Таким образом, развитие технологий изолированного и

эффективного воздействия на элементы автономной сердечной нервной системы является в настоящее время весьма актуальной проблемой.

Новизна исследования и его отличие от уже имеющихся данных

Автор впервые предложил применить для автономной сердечной модуляции ботулотоксин путем направленного воздействия на основные ганглионарные сплетения левого предсердия. При этом существенным отличием предложенной в диссертации хирургической технологии от ранее известных [Oh S. et al., 2011] являются путь введения препарата (эндокардиальный) и модификация действующей субстанции, которая позволила в разы удлинить период лечебного воздействия.

Несомненным приоритетом рассматриваемой работы является выбор оптимального химического соединения для модификации фармакологических свойств ботулотоксина А и сравнительный анализ его с другими видами модификаторов. При оценке методов было выявлено преимущество по длительности и степени подавления уязвимости к ФП по отношению к ранее опубликованным другими авторами подходам. Это первая работа, в которой описан эндокардиальный метод инъекции ботулинического токсина. Разработана новая хирургическая технология, позволяющая изолированно воздействовать на зоны скопления параганглионарных сплетений без повреждения окружающего миокарда. Автором подобраны критерии и методы оценки эффективности выполнения процедуры селективной химической денервации вегетативной нервной системы сердца, определены оптимальные дозы ботулотоксина А по критерию «эффективность-безопасность».

Практическая значимость работы и ее внедрение

В рассматриваемой работе разработана новая хирургическая технология, позволяющая изолированно воздействовать на зоны скопления параганглионарных сплетений без повреждения окружающего миокарда. Выделены рекомендации, указаны направления модификации ботулотоксина А и рассчитаны его дозы для максимально эффективного и длительного воздействия на элементы автономной нервной системы сердца. Результаты данной работы используются в научно-клинической практике ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России по внедрению новых хирургических методов лечения сложных нарушений ритма сердца.

Оценка достоверности полученных результатов.

Работа основана на анализе экспериментальных исследований с включением достаточного количества экспериментальных животных для статистической значимости полученных результатов. Подобранные экспериментальные модели общеприняты и имеют вы-

сокую релевантность к клиническим состояниям. Плацебо-контролируемый подход повышает степень доверия к проведенным исследованиям. Методы статистической обработки материала подобраны корректно для медико-биологических исследований и их использование вопросов не вызывает.

Оценка качества оформления работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием экспериментального материала и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 14 отечественных и 126 зарубежных источников. Работа хорошо иллюстрирована (26 рисунков). Рассматриваемую диссертацию отличает высокий методический уровень.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, а основные положения работы в достаточной степени освещены в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях, доложены на научных конференциях, в том числе и международных. По совокупности признаков работа полностью соответствует критериям специальности «14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, медицинские науки».

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеется одно замечание непринципиального характера: в тексте диссертации некорректно указан производитель лекарственного препарата «Фраксипарин», который использовался в процессе эксперимента.

При изучении материалов работы возник один вопрос дискуссионного характера: являются ли гидрофильные соединения единственно возможными модификаторами лекарственной формы ботулотоксина А или, учитывая то, что значительная часть паранганглионарных структур обнаруживаются в жировых эпикардальных подушках, возможна его модификация при помощи липофильных соединений?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Стрельникова Артема Григорьевича «Химическая денервация сердца для устранения фибрилляции предсердий (экспериментальная работа)» является самостоятельным законченным научным трудом в виде специально подготовленной рукописи, имеющей внутреннее единство и содержащее совокупность новых научных результатов и положений. В ней содержится решение важной научной задачи, имеющей значение для развития сердечно-сосудистой хирургии, а именно: разработка метода химической денервации сердца на модели животного для потенциального

клинического применения: хирургического лечения и профилактики фибрилляции предсердий.

Работа единолично написана автором и свидетельствует о его личном вкладе в медицинскую науку. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Министерства Образования РФ. По актуальности, методическому уровню, новизне, обоснованности научных положений, выводов, практической значимости и количеству публикаций она полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748 (ред. от 28.08.2017)), предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно – сосудистая хирургия.

Оппонент, ведущий научный сотрудник,
Отделения сердечно-сосудистой хирургии,
«Научно-исследовательского
института кардиологии»
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук», д.м.н.



А.В. Евтушенко

«30» ноября 2017 г.

«Подпись д.м.н. А.В. Евтушенко заверяю»

Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук», к.м.н.




И.Ю. Хитринская

«__» _____ 2017 г.

СВЕДЕНИЯ
 об официальном оппоненте
 диссертационной работы Стрельникова Артема Григорьевича
 на тему: «Химическая денервация сердца для устранения фибрилляции предсердий
 (экспериментальная работа)»
 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
 14.01.26–сердечно-сосудистая хирургия

ФИО	Евтушенко Алексей Валерьевич
Ученая степень	доктор медицинских наук
Ученое звание	
Должность	ведущий научный сотрудник
Полное и сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томский НИМЦ
Структурное подразделение, должность	Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии), отделение сердечно-сосудистой хирургии, должность ведущий научный сотрудник
Почтовый индекс, адрес организации, веб-сайт, телефон, e-mail	Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009, тел./ факс (3822) 51-10-39/ 51-40-97, e-mail: center@tnimc.ru, cardio@cardio-tomsk.ru
Научная статья оппонента по теме диссертации	Евтушенко А.В. с соавт. Перспективы восстановления функции синусового узла у пациентов после хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий// Сибирский медицинский журнал. 2014. Т.29. №3. С.73-80.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», к.м.н.

«__» _____ 2017 г.



И.Ю. Хитринская