

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Стойко Юрия Михайловича на диссертационную работу Липиной Марии Григорьевны на тему «Взаимосвязь IL-13 и TGF- $\beta$ 1 с активностью катепсинов и показателями воспаления у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность диссертационной работы Липиной Марии Григорьевны обусловлена тем, что варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) занимает важное место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, хотя и не относится к патологиям сердца напрямую. Она является распространённым нарушением венозного кровообращения, которое может оказывать значительное влияние на работу сердечно-сосудистой системы и повышать риск развития сопутствующих осложнений. Вены нижних конечностей являются частью большого круга кровообращения, и их работа тесно связана с функцией сердца. При варикозной болезни нарушается венозный возврат к сердцу, что влияет на преднагрузку и общее кровоснабжение организма.

Несмотря на значительные успехи в хирургическом лечении, патогенетические механизмы ремоделирования венозной стенки, особенно на молекулярном уровне, остаются недостаточно изученными. Исследование цитокинов IL-13 и TGF- $\beta$ 1, активности протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, и маркеров окислительного стресса открывает новые перспективы для понимания механизмов прогрессирования заболевания.

В качестве ключевых молекул для изучения автором были выбраны: интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1, протеиназы лизосом - катепсины В, L и Н, и были исследованы их взаимосвязи с окислительно модифицированными белками и высокочувствительным СРБ в сыворотке крови, и впервые в таком аспекте, в гомогенате венозной стенки пациентов с

ВБВНК в зависимости от клинического класса ХЗВ по классификации СЕАР. Принципиально важным является комплексный анализ этих маркеров на локальном уровне – в гомогенате сосудистой стенки, и на системном – в сыворотке крови.

Актуальность работы продиктована несколькими факторами. Во-первых, определение указанных молекул может явиться востребованным инструментом для открытия новых биомаркеров. Во-вторых, катепсины, являясь протеолитическими ферментами, способны с одной стороны, разрушать белки клеточной стенки, тем самым нарушая структурный каркас сосуда и его функцию, с другой способны оказывать протеолитические эффекты на ростовые факторы и цитокины, регулируя их активность путем процессинга, что подчеркивает их участие в фундаментальных аспектах патогенеза варикозной болезни, и является обоснованием выбора темы. В-третьих, именно высокочувствительный С-реактивный белок способен отреагировать на воспаление, присутствующее при варикозной болезни, когда другие биохимические маркеры недостаточно демонстративны, может иметь перспективы для прогнозирования прогрессирования заболевания и явиться потенциальным маркером для проведения противовоспалительной терапии в доклинических исследованиях.

Таким образом, выбранное автором направление исследования является, несомненно актуальным.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений и подтверждается совокупностью полученных впервые результатов как для биохимии, так и для сердечно-сосудистой хирургии.

Впервые проведена количественная оценка интерлейкина-13, трансформирующего фактора роста бета- $\beta$ 1 и высокочувствительного С-реактивного белка непосредственно в гомогенате варикозно расширенных

вен, что позволило выйти за рамки изучения только системного ответа и охарактеризовать локальное тканевое ремоделирование.

Впервые установлена разнонаправленность локальных реакций в зависимости от клинического класса заболевания по классификации CEAP. Отмечается статистически значимое снижение интерлейкина-13 и статистически значимое повышение уровня TGF- $\beta$ 1 и высокочувствительного СРБ в гомогенате вен у пациентов с клиническим классом ХЗВ С3-С4 по сравнению с группой сравнения.

Впервые была установлена высокая положительная корреляционная взаимосвязь между показателями IL-13 и TGF- $\beta$ 1 в гомогенате варикозно расширенных вен у пациентов с клиническими классами ХЗВ С3-С4 по международной классификации CEAP.

Впервые получены данные, свидетельствующие об активном воспалительном процессе именно при выраженных трофических нарушениях при клиническом классе ХЗВ С3-С4, верифицированном по повышению высокочувствительного СРБ как локально, так и системно, что подтверждает наличие воспаления в стенке варикозно трансформированных вен.

Впервые проведен комплексный анализ активности катепсинов В, L, Н в сопоставлении с клиническими классами заболевания и установлен факт стадийной смены ведущих протеаз, что имеет важное значение для понимания динамики деградации внеклеточного матрикса.

Впервые получены данные о статистически значимом повышении уровня окисленной модификации белков в гомогенате варикозно расширенных вен уже на ранних стадиях (С1-С2), что указывает на роль окислительного стресса как триггерного механизма варикозной трансформации.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Представленные результаты расширяют современные представления о биохимических изменениях в патогенезе варикозного расширения вен

нижних конечностей. Результаты исследования дополняют современную концепцию воспалительно-фибротического ремоделирования венозной стенки данными о роли специфического цитокинового профиля (IL-13/TGF- $\beta$ 1) и протеолитической активности. Полученные данные позволяют рассматривать варикозную болезнь нижних конечностей не только как гемодинамическую проблему, но и как системное заболевание соединительной ткани с локальными проявлениями. Полученные данные открывают перспективы для понимания механизмов развития варикозного расширения вен нижних конечностей. Исследуемые показатели могут являться как потенциальными маркерами для совершенствования диагностики заболеваний вен, так и потенциальными маркерами в таргетной терапии.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация построена по классическому принципу, соответствует требованиям ГОСТ 7.0.11-2011, изложена на достаточном по объему материале, иллюстрирована таблицами и рисунками. Введение содержит обоснование актуальности, четко сформулированные цель и задачи, положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой глубокий анализ 220 источников (79 отечественных, 141 зарубежный), что свидетельствует о высокой эрудиции автора и тщательной проработке темы. Обзор логично подводит к обоснованию дизайна собственного исследования. В обзоре представлены данные по изучению воспалительного процесса в стенке вен на морфологическом и гистологическом уровне. Обзор подводит к обоснованию того, что в литературе не встречается биохимических данных по поводу воспалительного процесса, протекающего в сосудистой стенке при варикозной болезни нижних конечностей.

Вторая глава содержит подробную характеристику групп пациентов, четкое распределение по классификации CEAP (C1-C6). Забор

биологического материала у пациентов испытываемой группы производился во время проведения флебэктомии по поводу варикозного расширения вен, образцы ткани были выделены из варикозно трансформированных участков большой подкожной вены. У доноров группы сравнения участки здоровых вен были взяты в процессе бедренно-подколенного шунтирования с использованием аутовены. Методы исследования (иммуноферментный анализ, спектрофлуориметрия, фотоколориметрия) современные, адекватны поставленным задачам, статистическая обработка проведена корректно.

Третья глава систематизировано представляет полученные данные, демонстрируя ассоциации варикозной болезни с изменением изучаемых показателей, в частности со степенью воспалительного процесса при ХЗВ С3-С4 в гомогенате венозной стенки, которая была подтверждена полученными биохимическими результатами. Особого внимания заслуживает выявленная дифференциация маркеров в зависимости от класса СЕАР.

Четвертая глава содержит глубокий анализ полученных результатов и сопоставление с данными литературы. Автору удалось обосновать концепцию, согласно которой на ранних стадиях (С1-С2) преобладают окислительные и протеолитические процессы, а на поздних (С3-С4) – фиброзные изменения и системное воспаление.

Выводы полностью аргументированы, логично вытекают из результатов и соответствуют поставленным задачам.

### **Обоснование и достоверность выводов**

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена достаточным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием адекватных и современных методов исследования с последующей систематизацией и статистической обработкой.

## **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, ее основные положения, научную новизну, результаты и выводы. Оформление автореферата соответствует установленным требованиям.

## **Публикации и апробация результатов**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 6 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (в том числе 4 – в журналах категории К2). Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конференциях.

## **Замечания по диссертационной работе**

В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Липиной Марии Григорьевны нет.

## **Заключение**

Диссертационная работа Липиной Марии Григорьевны на тему «Взаимосвязь IL-13 и TGF- $\beta$ 1 с активностью катепсинов и показателями воспаления у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление молекулярных механизмов ремоделирования венозной стенки при варикозной болезни, имеющей важное значение для развития биохимии и сердечно-сосудистой хирургии.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

