

МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092
тел.: (351) 240-20-20
e-mail: kanc@susmu.su, сайт: www.susmu.su
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,
ИНН 7453042876/КПП 745301001



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Липиной Марии Григорьевны «Взаимосвязь IL-13 и TGF- β 1 с активностью катепсинов и показателями воспаления у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность работы

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) относится к числу наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хроническое прогрессирующее течение, ранняя инвалидизация пациентов трудоспособного возраста и значительные экономические затраты на диагностику и лечение делают эту проблему одной из приоритетных. Несмотря на внедрение высокотехнологичных методов хирургической и эндовазальной коррекции, частота рецидивов и прогрессирования хронической венозной недостаточности остаётся существенной, что во многом обусловлено недостаточным пониманием фундаментальных механизмов ремоделирования венозной стенки. Поэтому решение обозначенной проблемы представляется наиболее эффективным именно с позиций междисциплинарного подхода.

Накопленные в последние годы данные убедительно свидетельствуют, что ключевую роль в инициации и прогрессировании варикозной трансформации играют сложные молекулярные и метаболические нарушения, включающие

дисбаланс цитокинов, активацию протеолитических ферментов, окислительный стресс и хроническое асептическое воспаление. Именно эти процессы определяют переход от компенсированных форм заболевания к развитию трофических расстройств (отёки, гиперпигментация, липодерматосклероз, венозные трофические язвы), которые являются основной причиной стойкой потери трудоспособности. При ВБНК формируется порочный круг между хронической венозной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, активацией лейкоцитов и локальным воспалением. Однако конкретные молекулярные посредники этого процесса, такие как интерлейкин-13 (IL-13), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), а также лизосомальные цистеиновые протеазы (катепсины В, L, Н), изучены в контексте венозного ремоделирования крайне фрагментарно. В то время как при некоторых заболеваниях (фиброз лёгких, печени и системная склеродермия) IL-13 и TGF- β 1 признаны доминирующими профибротическими цитокинами. Отсутствуют и данные о том, как эти цитокины модулируют активность катепсинов – ферментов, способных не только разрушать компоненты внеклеточного матрикса, но и участвовать в процессинге самих цитокинов, создавая сложные петли положительной и отрицательной обратной связи.

В этой связи представленное диссертационное исследование, посвящённое изучению взаимосвязи ключевых регуляторов фиброза (интерлейкин-13 и трансформирующий фактор роста- β 1) с активностью лизосомальных цистеиновых протеиназ (катепсины В, L, Н), показателями окислительной модификации белков (ОМБ) и системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, hsCRP), является безусловно актуальным и своевременным.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы подтверждается тем, что впервые была проведена количественная оценка интерлейкина-13, TGF- β 1 и высокочувствительного CRP в гомогенате варикозно расширенных вен и в сыворотке крови пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. Было обнаружено статистически значимое снижение интерлейкина-13 и статистически значимое повышение уровня TGF- β 1 и высокочувствительного CRP в гомогенате вен у пациентов с клиническим классом хроническим заболеванием вен (ХЗВ) С3-С4 по классификации CEAP по сравнению с группой сравнения. Впервые получены результаты, указывающие на наличие воспалительного процесса при клиническом классе ХЗВ С3-С4, о чём свидетельствует повышение уровня hsCRP как в гомогенате варикозно расширенных вен, так и в сыворотке крови пациентов. Установлено, что интерлейкин-13 демонстрирует противовоспалительный статус при варикозной болезни нижних конечностей, так как его концентрация ниже относительно группы сравнения в гомогенате вен и группы контроля в сыворотке крови, при этом корреляционные взаимосвязи между IL-13 и hsCRP не установлены. Впервые получены результаты о статистически значимом повышении уровня ОМБ у пациентов с клиническим классом ХЗВ С1-С2 по классификации CEAP в гомогенате варикозно расширенных вен относительно группы сравнения. Впервые установлено, что активность катепсинов В, L, Н повышается в большей степени в сыворотке крови, чем в гомогенате пораженных вен; показана ведущая роль катепсина L в ремоделировании стенки вены при варикозной болезни на более ранних стадиях, и катепсина Н – на более поздних.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы Липиной М.Г. вносят новые сведения в фундаментальные знания о роли молекул цитокинового ряда IL-13 и TGF- β 1, а также лизосомальных цистеиновых протеиназ В, L и Н в ремоделировании сосудистой стенки, а также о диагностической роли высокочувствительного белка hsCRP. Выявленные в настоящем исследовании повышения уровня hsCRP, ОМБ, активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в гомогенате венозной стенки

пациентов с клиническим классом ХЗВ С3-С4 по классификации СЕАР, можно рассматривать как теоретическое обоснование к проведению дальнейших исследований с применением противовоспалительной, антоксидантной терапии и терапии с применением ингибиторов протеолиза у данной группы пациентов, что свидетельствует о том, что работа имеет прикладной характер.

Результаты исследования могут быть использованы в разработке новых диагностических биомаркеров, что в целом дополнит диагностику и прогноз течения варикозной болезни нижних конечностей, а также в образовательном процессе профильных кафедр медицинских вузов. Таким образом, представленная работа имеет высокую научно-практическую значимость.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования Липиной М.Г. не вызывают сомнений, поскольку обеспечены рационально выстроенным дизайном работы, адекватно сформулированными целью и задачами, а также применением комплекса современных методов исследования и анализа данных.

В представленной диссертационной работе проведён подробный анализ современной научной литературы по представленной проблеме, проанализировано значительное количество источников. Автором использовано большое количество современных биохимических методов и адекватные методы статистической обработки, позволяющие сделать выводы о достоверности полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации основаны на достаточном количестве данных. Выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов.

Характеристика содержания диссертационной работы

Введение диссертационной работы включает в себя все основные структурные элементы, регламентированные ГОСТ 7.0.11-2011. В данном разделе автором последовательно и подробно раскрыты актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования,

описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Раздел содержит сведения о личном вкладе автора, а также о публикациях по теме исследования, об объеме и структуре диссертации.

В обзоре литературы автор представляет известные на данный момент научные сведения об интерлейкине-13, TGF- β 1, о лизосомальных цистеиновых протеиназах, окислительной модификации белков и о высокочувствительном CRP. Количество и перечень проанализированных источников позволяют утверждать о достаточном владении автором изучаемой темы. Кроме источников иностранной и отечественной литературы, автор анализирует также и научные работы сотрудников РязГМУ Минздрава России.

Материалы и методы исследования в полной мере отражают адекватность объекта исследования (пациенты с варикозной болезнью нижних конечностей), методологии и методов исследования его целям и задачам. Подробно описываются примененные в исследовании современные биохимические методы – иммуноферментный анализ, спектрофлуориметрия. Использованные методы информативны, современны, позволяют решить все сформулированные автором задачи. Применяемые методы статистической обработки адекватны, что является гарантом достоверности полученных результатов.

Результаты исследования, соответствуют цели исследования и соответствуют задачам. Данная глава посвящена изучению исследуемой тематики на биологическом материале: гомогенате вен и сыворотке крови, полученном от пациентов. Полученные автором результаты в достаточной мере проиллюстрированы таблицами, графиками, что позволяет получить целостное представление о выполненной работе. В работе показано, что варикозная болезнь нижних конечностей сопровождается снижением уровня IL-13 в гомогенатах варикозно измененных вен и в сыворотке крови; повышением уровня TGF- β 1 в гомогенатах варикозно трансформированных вен у пациентов с клиническим классом ХЗВ С3-С4, и снижением уровня TGF- β 1 у пациентов с клиническими

классами ХЗВ С3-С4 и С5-С6 по сравнению со здоровыми донорами; повышением уровня hsCRP у пациентов с клиническим классом ХЗВ С3-С4 по классификации СЕАР в гомогенате вен относительно группы сравнения, и в сыворотке крови по сравнению с донорами; повышением активности катепсина Н в гомогенате у пациентов с клиническим классом ХЗВ С5-С6 и повышение активности катепсинов В, L, Н в сыворотке крови у пациентов с клиническими классами ХЗВ С1-С2 и С3-С4; повышением уровня ОМБ в гомогенате варикозно расширенной вены пациентов с клиническим классом ХЗВ С1-С2 относительно группы сравнения.

В ходе исследования автором установлено, что IL-13 при варикозной болезни нижних конечностей демонстрирует противовоспалительный статус в гомогенате сосудистой стенки. По результатам исследования у пациентов с клиническим классом ХЗВ С1-С2 по классификации СЕАР отмечаются начальные этапы ремоделирования венозной стенки, сопряжённые с увеличением окисления белков венозной стенки и повышением протеолиза. С клинических классов ХЗВ С3-С4 по классификации СЕАР начинаются фиброзные изменения стенки вен и начало воспалительного процесса. Наиболее показательно у пациентов с клиническим классом С3-С4, при этом количество TGF- β 1 в гомогенате вен повышено, а в крови снижено, но воспалительный маркер hsCRP повышается как в гомогенате, так и в сыворотке крови у пациентов с варикозным расширением вен. Также у пациентов с клиническим классом ХЗВ С3-С4 происходит снижение значения РАП, что говорит об истощении резервных способностей организма по отношению к окислительному стрессу. Выводы диссертационного исследования обоснованы и сформулированы четко, полностью соответствуют задачам и логически вытекают из результатов исследования, полностью отражают его результаты.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования и оформлен согласно принятым требованиям, в полной мере раскрывает положения, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию нет.

Публикации результатов исследования в научных изданиях

По материалам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований (из них 4 в журналах категории К2) по научной специальности, защищаемой диссертации. Публикации полно отражают основное содержание диссертации.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

1. В работе показано, что в гомогенате вен пациентов с хроническим заболеванием вен С3-С4 по классификации CEAP уровень TGF- β 1 повышен, а в сыворотке крови выявлено его снижение. Это объясняется локальной продукцией цитокина в стенке сосуда. Однако известно, что TGF- β 1 секретируется в латентной форме и активируется протеазами. Не могли ли различия в уровне TGF- β 1 между тканью и сывороткой быть связаны с разной степенью его активации, а не только с количеством синтезированного белка?

2. В качестве контроля (визуально неизменённые вены) использован биоматериал от пациентов с атеросклерозом нижних конечностей. Атеросклероз также сопровождается хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и фиброзом сосудистой стенки. Не могли ли исходные изменения, присущие атеросклерозу, повлиять на сравниваемые биохимические показатели (например, на уровень TGF- β 1, активность катепсинов)?

Заключение

Диссертация «Взаимосвязь IL-13 и TGF- β 1 с активностью катепсинов и показателями воспаления у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей» Липиной Марии Григорьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение новой научно-практической задачи изучения вклада цитокинов, активности катепсинов и высокочувствительного С-реактивного белка в развитие варикозной болезни нижних конечностей, что имеет существенное значение для биохимии и сердечно-сосудистой хирургии.

Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Липина Мария Григорьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры биохимии имени Р.И. Лифшица и кафедры хирургии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 21 апреля 2026 г.

Заведующий кафедрой
биохимии имени Р.И. Лифшица
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Синицкий
Антон Иванович

Заведующий кафедрой хирургии Института
дополнительного профессионального образования
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Фокин
Алексей Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 454141, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Телефон: +7 (351) 240-20-20, E-mail: kanc@susmu.su, сайт: <http://susmu.su>