

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.б.н., профессор РАН

Д.В. Ребриков

« 10 » января 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Минаева Антона Валерьевича на тему: «ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕНОЗНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования. Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является одним из самых распространенных заболеваний среди населения высокоразвитых стран и промышленных регионов. Однако его этиология до сих пор окончательно не ясна. Вероятно, поэтому на сегодняшний день ни один из хирургических методов лечения ВБНК при различных стадиях декомпенсации не может полностью решить проблему лечения данной патологии.

В последнее время исследователи все больше акцентируют свое внимание на изучении в плазме крови у пациентов с ВБНК биохимических показателей, которые позволяют оценивать изменения в состоянии метаболических и иммунных процессов. Однако, уровень ключевых показателей, отражающих состояние обменных процессов и активность факторов гуморального

иммунитета, непосредственно в варикозно трансформированной венозной стенке, все еще остается практически не изученным. До сих пор нет ясности в отношении роли ферментных систем и белков иммунной защиты в патогенезе этого заболевания, мало публикаций, связанных с изучением цитокинового профиля при варикозе. В настоящее время существует необходимость дальнейшего развития представлений о роли различных маркеров в деградации и/или восстановлении структуры стенки вен с целью создания новых протоколов лечения с учетом патогенетического состояния больных. Все это определяет высокую актуальность диссертационного исследования А.В.Минаева, связанного с исследованием биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В рамках работы у больных с ВБНК проведено исследование уровня фактора некроза опухоли- α , D-димера, холестерина, интерлейкина-1 β , иммуноглобулинов А, G, активности аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и креатинкиназы в биоптатах вен и крови, что позволило проанализировать современные подходы к лечению данной патологии с учётом выявленных метаболических сдвигов.

Установлено, что увеличение содержания D-димера в плазме крови и биоптатах вен является предиктором развития заболевания вен нижних конечностей. Получены доказательства того, что изменение уровня Cl^- в плазме крови могут использоваться в качестве критерия диагностики острой и хронической стадии развития заболевания вен нижних конечностей. Показано, что в поздней стадии развития ВБНК возникают проявления кислородной недостаточности на фоне снижения количества эритроцитов и, как следствие, того уровня гемоглобина. При этом в клетках вен нижних конечностей формируются предпосылки для усиления гликолиза на фоне понижения энергетического потенциала.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации

результатов. Результаты исследования имеют большое теоретическое и практическое значение. Они расширяют существующие представления о патогенезе ВБНК. Автор в своем исследовании разработал новую концепцию учета повреждения стенки венозного клапана у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей и установил взаимосвязь полученных результатов с классом заболевания. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке и внедрении в клинику-лабораторную практику диагностических технологий мониторинга и прогнозирования варикозной болезни нижних конечностей на различных стадиях заболевания.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Диссертационное исследование выполнено с применением современных методов биохимических исследований (спектрофотометрические, иммуноферментные, турбидиметрические) и статистического анализа, использование которых позволило автору адекватно подойти к решению поставленных в работе задач. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на репрезентативной выборке.

Научная новизна и достоверность полученных в диссертации данных не вызывает сомнений. Результаты диссертационной работы Минаева А.В., изложенные в научных положениях, выводах и практических рекомендациях, обоснованы, достоверны и доказательны, что обеспечивается высоким методическим уровнем выполнения работы, использованием адекватных поставленным целям и задачам современных методов биохимических исследований и в полной мере соответствуют полученным результатам. Выводы и научные положения логично вытекают из результатов исследования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению. Диссертация представляет собой самостоятельное завершенное научное исследование, которое соответствует современным требованиям, предъявляемым к оформлению кандидатских диссертаций. Она написана в традиционном стиле, изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов,

результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 269 источников, из которых 118 отечественных и 151 – зарубежных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками.

На основании всестороннего анализа данных отечественной и зарубежной литературы автор четко определил цель диссертационного исследования, связанную с исследованием изучением биохимических особенностей венозной стенки пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей на различных стадиях хронической венозной недостаточности для прогноза развития и оценки эффективности лечения. Для реализации поставленной цели было определено 7 конкретных задач.

В разделе материалы и методы исследований описаны критерии включения и исключения пациентов в исследование. Детально описана подготовка исследуемых проб к проведению количественного анализа биохимических показателей, а также использованные методы биохимических исследований и статистического анализа.

Проведенные автором исследования показали, что в крови пациентов с ВБНК на начальной стадии заболевания повышается активность ЛДГ, после чего в процессе прогрессирования заболевания она снижается до уровня нормы. Сходная динамика характерна и для ЛПВП в крови. Помимо этого, в крови больных с разными стадиями ВБНК выявляется повышенный уровень D-димера, а также положительная корреляционная зависимость между тяжестью заболевания и содержанием хлорид-аниона.

При изучении биохимических показателей в стенке пораженных сосудов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между активностью ЛДГ и классом хронической венозной недостаточности (ХВН), а также обратная корреляционная связь между активностью креатинфосфокиназы и классом ХВН. Основываясь на этих результатах, автор делает заключение об уменьшении скорости ресинтеза АТФ и усилении его гидролиза в клетках вен нижних конечностей, что отражает состояние их «энергетического голодания».

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между активностью исследованных аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) и классом ХВН. При этом у больных с С3 и С4 классом венозной недостаточности выявляется существенное повышение уровня холестерина в сосудистой стенке. На основании этих данных автор констатирует нарушение целостности клеточных мембран сосудистой стенки у больных с ВБНК за счет усиления протеолиза.

Результаты исследований, связанных с изучением развития воспалительной реакции в варикозно расширенных венах, показали повышение в них содержания ИЛ-1бета и ФНО-альфа по мере прогрессирования заболевания, что по мнению автора указывает на нарастание воспалительной реакции в сосудистой стенке по мере прогрессирования ВБНК. Одновременно с повышением содержания провоспалительных цитокинов в биоптатах вен повышается уровень иммуноглобулинов А и G в зависимости от класса заболевания, хотя уровень иммуноглобулина М при этом не меняется.

В разделе Обсуждение результатов исследования и в Заключение диссертации обобщены результаты проведенных исследований, представлены выводы и практические рекомендации. Все они основаны на достоверном фактическом материале, подвергнутом адекватной статистической обработке и вытекают из представленных в работе данных. Выводы соответствуют поставленным задачам и положениям, вынесенным на защиту, отражают суть проведенных исследований и являются логическим завершением работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные неточности (с. 62 ...фосфат не используется в креатинфосфокиназной реакции...), некорректное использование смысла отдельных специальных терминов (с.58 «энергетический потенциал клетки»). Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В целом диссертационная работа написана грамотно, научным языком и в достаточной мере иллюстрирована.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Содержание автореферата диссертации Минаева А.В. «Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей» в полной мере отражает существо диссертационной работы. Цель, задачи, положения, выносимые на защиту, заключение, выводы и предложения для внедрения, приведенные в автореферате, соответствуют таковым в диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, которые в достаточной мере отражают все ее положения. Из них 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним. Результаты исследования и основные положения диссертации прошли апробацию на российских научно-практических конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные данные, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы как в фундаментальных областях (биохимия), так и в клинической медицине (сосудистая хирургия).

Заключение

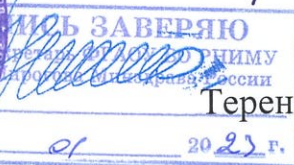
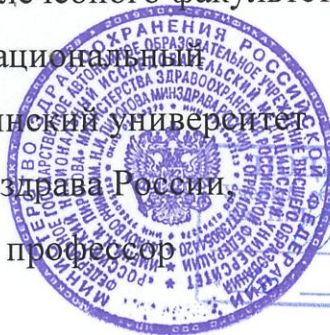
Диссертационная работа Минаева Антона Валерьевича на тему: «Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком современном методическом уровне. На основании выполненных лично автором исследований в ней разработаны положения, совокупность которых можно классифицировать как новое решение актуальной

научной задачи, связанной с разработкой новых представлений о механизмах патогенеза варикозной болезни нижних конечностей и повышением качества диагностики и прогноза варикозной болезни нижних конечностей, что имеет существенное значение для биохимии и сосудистой хирургии в целом.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню исполнения диссертационная работа Минаева Антона Валерьевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции) с изменениями в редакции постановлений РФ №335 от 21.04.16 г., № 748 от 2.8.16 г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор Минаев А.В. заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертацию Минаева А.В. заслушан и утвержден на заседании кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 5 от «21» декабря 2022 г.).

Член-корр. РАН, профессор кафедры биохимии
и молекулярной биологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Терентьев А.А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России
117437, Москва, ул. Островитянова, д.1,
Тел. 8 (495) 434-12-83, e-mail: rsmu@rsmu.ru

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), назначенным ведущей организацией по кандидатской диссертации Минаева Антона Валерьевича на тему: «Значение биохимических особенностей венозной стенки для прогноза и лечения варикозной болезни нижних конечностей» по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Лукьянов Сергей Анатольевич – доктор биологических наук, 03.01.03 – Молекулярная биология (хим. науки), Академик РАН, профессор, Ректор федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Ребриков Денис Владимирович – доктор биологических наук, 03.01.03 – Молекулярная биология (хим. науки), 03.01.07 – Генетика (молек. биология), профессор РАН, Проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым	Терентьев Александр Александрович – доктор медицинских наук, 03.01.04 – Биохимия (мед. науки), Член-корреспондент РАН, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии

<p>им защищена диссертация, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы</p>	<p>лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Влияние метаболического типа ожирения на микробиом крови / А.В. Шестопалов, И.М. Колесникова, А.М. Гапонов, Т.В. Григорьева, Д.Р. Хуснутдинова, Д.Р. Камальдинова, Н.И. Волкова, В.В. Макаров, С.М. Юдин, А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25. – № 2. 2. Роль нарушения метаболизма аминокислот в развитии болезней цивилизации / О.П. Шатова, А.А. Заболотнева, И.Е. Микин, Д.В. Бриль, А.В. Шестопалов, М.С. Карбышев, С.А. Румянцев // Вопросы диетологии. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 41-47. 3. Роль метаболитов триптофана в обмене веществ и патогенезе ожирения / О.П. Шатова, А.А. Заболотнева, И.Е. Микин, Д.В. Бриль, А.В. Шестопалов, С.А. Румянцев // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 10. – С. 97-103. 4. Особенности гормональной регуляции антиоксидантной системы крови при ожирении в пубертатном возрасте / В.В. Давыдов, А.В. Бабичев // Главврач. – 2021. – № 12. – С. 38-46. 5. The Effect of LPS and Flagellin on the Process of Lipolysis in Mesenchymal Stromal Cells during Adipogenic Differentiation / A. Mishra, A.M. Gaponov, A.V. Shestopalov, E.V. Tsybandina, S.A. Rummyantsev // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 170. – No 4. – P. 571-574. 6. Dual Character of Reactive Oxygen, Nitrogen, and Halogen Species: Endogenous Sources, Interconversions and Neutralization / N.T. Moldogazieva, T.I. Mel'nikova, S.P. Zavadskiy, A.N. Kuzmenko, I.M. Mokhosoev, A.A. Terentiev // Biochemistry (Moscow). – 2020. – Vol. 85. – No Suppl. 1. – P. 56-78. 7. Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением / С.Ю. Новиков, А.В. Шестопалов, П.В. Шумилов, И.Г. Морено, Е.В. Неудахин // Вопросы детской диетологии. – 2019.

	<p>– Т. 17. – № 3. – С. 18-27.</p> <p>8. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / С.Ю. Новиков, П.В. Шумилов, А.В. Шестопалов, И.Г. Морено // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 3. – С. 161-166.</p> <p>9. Влияние синтетического пептида из альфа-фетопротейна человека на течение экспериментальной язвы / А.А. Терентьев, А.Э. Лычкова, А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, А.М. Пузиков // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 108.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	117997
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
город	Москва
Улица	ул. Островитянова
Дом	1
Телефон	+7 (495) 434-14-22, +7 (495) 434-61-29
e-mail	rsmu@rsmu.ru
Web-сайт	www.rsmu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель – Минаев Антон Валерьевич не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

« 10 » _____ 2023 г.

Проректор по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук, профессор РАН



Д.В. Ребриков