

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Аракеляна Валерия Сергеевича на диссертацию Сурова Ивана Юрьевича
«Роль эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии осложнений у
пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних
конечностей», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности
3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия**

Актуальность темы исследования

Актуальность, научная и практическая значимость работы обусловлена тем, что диссертационная работа Сурова И.Ю. посвящена изучению фундаментальной проблемы сердечно-сосудистой хирургии – определению роли эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии рестенозов после эндоваскулярного лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротические поражения артерий нижних занимают одно из ведущих мест. Лечение пациентов является актуальной медико-социальной проблемой. В настоящее время в сосудистой хирургии существуют нерешенные фундаментальные вопросы в оценке роли белков-маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода (эндотелиальных - CD31, vWF, мезенхимальных – VIM, α SMA, интегрального маркера EndMT – TGF β 1) в развитии эндотелиально-мезенхимального перехода, а также связанным с данным процессом развитием рестеноза в зоне эндоваскулярного оперативного вмешательства. С развитием эндоваскулярных методов диагностики и лечения, всё чаще данный метод лечения применяется в практике сосудистого хирурга, однако развитие рестеноза после данных операций остаётся одной из не решённых проблем современной сосудистой хирургии. Оценка заявленных физиологических, молекулярно-биологических параметров позволит расширить представление о рестенозе, расширяет возможности прогнозирования данного осложнения, оптимизирует методы параоперационного ведения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Таким образом, выбранная тема диссертации является актуальной. В этой связи логично определена цель

исследования, заключающаяся в улучшении результатов эндоваскулярного лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей путём изучения роли эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии рестенозов и оптимизации диагностических алгоритмов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что в рамках экспериментальной части исследования создана *in vitro* модель баллонной ангиопластики, позволяющая получить первичные культуры эндотелиальных клеток вены пуповины человека (HUVES) с измененной миграционной и метаболической активностью.

В первичных культурах HUVES, полученных в предложенной модели баллонной ангиопластики, проведена оценка миграционной и метаболической активности при инкубации культур клеток с сулодексидом в различных его концентрациях (0,1 ЛЕ/мл, 0,25ЛЕ/мл, 0,5ЛЕ/мл, 1ЛЕ/мл, 5ЛЕ/мл).

В лизатах первичных культур эндотелиоцитов HUVES, полученных в модели баллонной ангиопластики, произведена оценка относительного количества белков-маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода (эндотелиальных - CD31, vWF, мезенхимальных – VIM, α SMA, интегрального маркера EndMT – TGF β 1).

В лизатах первичных культур эндотелиоцитов HUVES, полученных в модели баллонной ангиопластики, произведена оценка относительного количества белков-маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода (эндотелиальных - CD31, vWF, мезенхимальных – VIM, α SMA, интегрального маркера EndMT – TGF β 1) при инкубации культур клеток с сулодексидом в различных его концентрациях (0,1 ЛЕ/мл, 0,25ЛЕ/мл, 0,5ЛЕ/мл, 1ЛЕ/мл, 5ЛЕ/мл).

Впервые определена связь между относительным количеством маркеров EndMT (эндотелиальных - CD31, vWF, мезенхимальных – VIM, α SMA, интегрального маркера EndMT – TGF β 1) с развитием рестеноза, прогрессированием стадии хронической ишемии нижних конечностей и

развитием летальных исходов после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей в динамике.

Разработаны прогностические модели развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от уровня маркеров EndMT (эндотелиальных - CD31, vWF, мезенхимальных – VIM, α SMA, интегрального маркера EndMT – TGF β 1), уровня ЛПИ, и возраста пациента.

Представленные данные наглядно показывают эффективность подобного подхода и стимулируют дальнейший научный поиск в этом направлении.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость исследования состоит в положительном влиянии на расширение практических знаний о связи эндотелиально-мезенхимального перехода и развития рестеноза после эндоваскулярного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, прогрессирования стадии хронической ишемии нижних конечностей и развития летальных исходов. Полученные данные могут оказать существенное влияние на прогнозирование и тактику лечения пациентов с данной патологией и улучшить отдалённые результаты лечения.

Результаты диссертационного исследования доложены на региональных и всероссийских конференциях, представлены в отражающих содержание диссертации 7 научных работах, в том числе, 3 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of Science, Получен 1 патент РФ на изобретение №2841982.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», научно-практическую работу Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры сердечно-

сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации характеризуются высокой степенью обоснованности, обусловленной четко сформулированной целью и задачами исследования, а также использованием адекватных и современных методов анализа на каждом этапе работы. Обоснованность результатов обеспечена достаточным объемом исследований, корректным применением статистических методов обработки данных и тщательным анализом современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Применение современных методов диагностики и лечения, анализ результатов оперативного лечения и проведено крупное экспериментальное исследование, которое также способствуют укреплению обоснованности полученных выводов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Настоящая диссертационная работа представляет собой научный труд, изложенный компактно в традиционном стиле на 138 страницах печатного текста, включает введение, главы материалы и методы, и результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 34 рисунками. Список литературы включает 150 источников, из них 27 отечественных и 122 зарубежных авторов.

Введение содержит всю необходимую информацию, включая описание актуальности проблемы рестенозов у пациентов, которым выполняется эндоваскулярное оперативное вмешательство на артериях нижних конечностей, степень разработанности темы, цель, задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, изложены сведения об апробации.

Литературный обзор включает подробный анализ значимости эндотелиально-мезенхимального перехода на развитие рестенозов у пациентов

после эндоваскулярного оперативного вмешательства на артериях нижних конечностей. В целом, литературный обзор написан хорошим научным языком, логичен и последователен. Литературный обзор основан на анализе большого количества отечественных и зарубежных источников. Автором в анализе были учтены как основополагающие работы, так и современные данные.

Глава материалы и методы хорошо структурирована на разделы, содержит подробное описание дизайна и методов исследования, описание экспериментальной и клинической частей исследования, методов, используемых в исследовании.

Третья и четвёртая главы посвящены описанию результатов проведенного исследования. В ходе исследования было установлено, что: разработанная в ходе экспериментальной части исследования модель баллонной ангиопластики *in vitro*, позволяет получить первичные культуры HUVEC с измененной метаболической (митохондриальной) и миграционной активностью. Моделирование баллонной ангиопластики характеризуется повышением относительного количества vWF на 42% ($p=0.0098$); VIM на 60,6% ($p=0.0019$); TGF β 1 на 35,3% ($p=0.007$). Применение сулодексида в концентрации 0,25 ЛЕ/мл способствует: повышению относительного количества CD31 (на 28,3%), 0,5 ЛЕ/мл (на 34%) 1,0 ЛЕ/мл (на 37,6%), 5,0 ЛЕ/мл (на 42,6%); понижению vWF в концентрациях 0.25 ЛЕ/мл на 48,6% ($p=0.0039$), 0,5 ЛЕ/мл на 49,0% ($p=0.0037$), 1,0 ЛЕ/мл на 50,0% ($p=0.0032$) 5,0 ЛЕ/мл на 51,6% ($p=0.0025$) в эндотелиальных клетках HUVEC после моделирования баллонной ангиопластики; понижению vWF в концентрациях 0,1 ЛЕ/мл на 47% ($p=0.0001$), 0,25 ЛЕ/мл на 47,3% ($p=0.0001$), 1,0 ЛЕ/мл на 45,6% ($p=0.0002$), 5,0 ЛЕ/мл на 52,7% ($p<0.0001$); понижению TGF β в концентрациях 1,0 ЛЕ/мл на 14,3%, 5,0 ЛЕ/мл на 22,7% ($p=0.007$); понижению VIM в концентрациях 0,25 ЛЕ/мл на 20,3% ($p=0.0095$), 0,5 ЛЕ/мл на 34% ($p=0.0008$), 1,0 ЛЕ/мл на 37,6% ($p=0.0046$), 5,0 ЛЕ/мл на 42,7% ($p=0.0015$); понижению TGF β 1 концентрациях 0,25 ЛЕ/мл на 33,3% ($p=0.0041$), 0,5 ЛЕ/мл на 27,3% ($p=0.016$), и при концентрации 5,0 ЛЕ/мл на 36,6% ($p=0.0023$) в нативных культурах HUVEC. Частота развития неблагоприятных исходов

после эндоваскулярного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в срок 12 месяцев составила: рестенозов (21 (52.5%)), прогрессирования стадии ХИНК (17(42,5%), тромбозов (2(5%)), повторных операций (10(25%)) летальных исходов (4(10%)), ампутаций (10(25%)), у пациентов оперативной группы Пб- IV стадии заболевания по классификации А.В. Покровского. У пациентов консервативной группы II-IV стадии заболевания по классификации А.В. Покровского – прогрессирования стадии ХИНК (6(15%) тромбозов (0), операций на артериях нижних конечностей (2(5%)), летальных исходов (4(10%)), ампутаций (0). У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне эндоваскулярного лечения отмечаются статистически значимые повышение уровня vWF с 79,57 (51,6-130,02) нг/мл в момент включения в исследование, (на 31.25%) спустя 1 месяц после операции и (на 57%) к 3 месяцу после операции ($p=0.002$). В группе консервативного лечения, статистически значимо снижался уровень vWF с 51,6 (33,64-93,72) нг/мл, до 41,24 (32,32-46,2) нг/мл ($p=0.004$); повышался уровень CD31 с 5,03 (4,37-6,12) нг/мл до 6,22 (5,72-6,6) нг/мл ($p<0.001$); было зафиксировано значимое снижение уровня TGF β 1 с 397,81 (153,11-87) нг/мл до 162,85 (146,85-178,5) нг/мл ($p=0.001$) Остальные показатели не достигли статистически значимых различий. Развитие неблагоприятных осложнений, таких как рестеноз, ассоциировалось с уровнем CD31 до операции равном или выше 5,29 нг/мл прогнозируется развитие рестеноза в течение 3 месяцев после операции. При значении VIM до операции равном или ниже 4,38 нг/мл прогнозируется развитие рестеноза в течение 1 года после операции. На основе полученных данных построены прогностические модели развития рестеноза у пациентов с данной патологией.

Замечания по диссертационной работе

В диссертационной работе Сурова И.Ю. имеются некоторые опечатки, стилистические погрешности и орфографические ошибки. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

Заключение

Диссертация Сурова Ивана Юрьевича «Роль эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача определения роли эндотелиально-мезенхимального перехода в развитии осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных операций.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Суров Иван Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Руководитель отдела хирургии артериальной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия),

профессор

Аракелян Валерий Сергеевич

« 18 » июля 2025 года

Подпись д.м.н., профессора Аракеляна Валерия Сергеевича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,

д.м.н.

Попов Дмитрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8

E-mail: Sekretariat@bakulev.ru, телефон: +7(495) 414-79-76