

ОТЗЫВ

Покровской Марии Сергеевны, к.б.н., на реферат диссертационной работы Сорокиной Анны Григорьевны «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – важное направление развития здравоохранения, в рамках которого разрабатывают подходы к ранней диагностике, работают с модифицируемыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, курение, нарушение липидного обмена и др. К немодифицируемым факторам риска развития ССЗ относится возраст. Однако, одна из ведущих современных теорий механизмов старения, связывающая возраст-ассоциированные изменения в организме с накоплением в тканях сенесцентных клеток, меняет это представление. Воздействуя на число сенесцентных клеток, предполагается возможность замедления процесса старения, в частности, сосудистого, а значит профилактики ССЗ.

Изучение различных маркеров накопления сенесцентных клеток в тканях важно для определения их вклада в процессы старения и в развитие ССЗ, их макро- и микрососудистых осложнений.

Известно, что увеличение жесткости сосудистой стенки является проявлением сосудистого старения. Доказательство связи скорости распространения пульсовой волны с маркерами накопления сенесцентных клеток, отражающих состояние сосудов и биологический возраст пациента, позволит использовать доступный неинвазивный параметр (маркер жесткости сосудов), в комплексе с лабораторными показателями, для мониторинга эффективности сенолитической терапии.

Актуальность данной работы, целью которой является изучение взаимосвязей между жесткостью артериальных сосудов и биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не вызывает сомнений. Хотелось бы отметить, что исследование выполнено на высоком методологическом уровне и соответствует международным этическим принципам (сохранение конфиденциальности путем кодирования биообразцов и подписание информированного согласия, включающего разъяснения о клиническом исследовании). Это крайне важно для работ, связанных с использованием биологических образцов участников исследования.

То, как четко была организована работа с различными типами биообразцов, вызвала особый интерес и удовлетворение. Для решения поставленных задач необходимо было собирать коллекцию биообразцов разных типов от каждого участника исследования,

осуществлять пробоподготовку в разных лабораториях, разными методами, хранить в соответствующих условиях и, наконец, использовать для определения запланированных параметров.

В рамках формирования коллекции был разработан и использован методический алгоритм сбора и пробоподготовки биологических образцов семи разных типов (периферическая кровь, образцы тканей, фиксированные в формалине и заключенные в парафиновые блоки, образцы нескольких типов клеток, выделенных из периферической крови, кожи и жировой ткани, образцы ДНК и РНК, кондиционированные среды для анализа секрета клеток), полученных от каждого участника исследования.

Формирование коллекции биообразцов было логистически согласовано в работе нескольких подразделений, в том числе четырех клинических отделений и трех лабораторий. Заполнение электронной единой базы данных было распределено между всеми участниками исследования, контроль соответствия и своевременности внесения получаемой информации, ассоциированной с биообразцами, в базу данных осуществляли сотрудники научного отдела.

В результате в практических рекомендациях обосновано сформулирована возможность применения разработанного алгоритма действий, позволяющих создавать коллекции различных биологических образцов от одного пациента, для проведения подобных многопрофильных исследований.

Уверена, что эта коллекция биоматериала будет использована и в будущем для продолжения научно-практических исследований.

Диссертационное исследование, как и другие работы в мировой практике, опирающиеся на принципы биобанкирования, открывают новые возможности для развития персонализированной медицины и изучения механизмов развития ССЗ и других ассоциированных с возрастом заболеваний.

Хороший иллюстративный материал реально помогает оценить весьма интересные результаты диссертации.

В рамках диссертационной исследования Сорокиной А.Г. получены новые научные данные о взаимосвязях показателя жесткости артериальной стенки и биомаркеров накопления сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях, впервые разработана комплексная оценка скорости распространения пульсовой волны и плазменных биомаркеров сенесцентных клеток для косвенного определения их накопления клеток в тканях.

Таким образом, автореферат диссертационной работы Сорокиной Анны Григорьевны «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления

сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», кратко и внятно представляет результаты проделанной большой работы, в которой показано методическое решение неинвазивной оценки уровня накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, открывающее новые возможности развития фундаментальных и прикладных исследований в области изучения старения и развития ССЗ.

Рук. лаборатории Банк биологического материала

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

к.б.н. Покровская Мария Сергеевна



Дата: «07» декабря 2023 г.

Подпись к.б.н. Покровской М.С. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дата: « ____ » _____ 2023 г.

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10

тел. +7 (965) 225 55 27

E-mail: Mpokrovskaya@gnicpm.ru

Подпись _____

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России

к.м.н. _____

Поддубская Е.А.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сорокиной Анны Григорьевны
«Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления
сенесцентных клеток у пациентов высокого
и очень высокого сердечно-сосудистого риска»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия.

Представленная диссертационная работа Сорокиной Анны Григорьевны посвящена одной из наиболее важных проблем как кардиологии, так и биохимии – изучению биомаркеров старения артерий. Ведь именно изменения, возникающие в артериальной стенке с возрастом, создают благоприятную среду для развития сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смерти наших граждан. Прогнозирование этих изменений и влияние на них представляются чрезвычайно важными тем более, что благодаря успехам фундаментальных исследований в области биологии старения такие возможности появились.

Клинических работ, посвященных изучению клеточных механизмов развития возраст-ассоциированных изменений артерий на сегодня крайне мало. Большое количество данных в области молекулярно-клеточной биологии старения неоднозначны, а их результаты мало применимы в практической медицине.

В представленной работе впервые комплексно изучена связь клинического показателя старения сосудистой стенки – жесткости артерий – и системных, тканевых и клеточных биомаркеров старения, что дало возможность прогностически оценивать уровень классического биомаркера накопления стареющих клеток без забора биоптата. Такое многостороннее изучение предикторов сосудистого старения определяет научную и практическую значимость проведённого исследования.

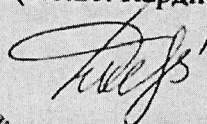
Достоверность полученных результатов. Сорокиной А.Г. использованы достоверные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Проанализированы результаты работ российских и зарубежных авторов по данной теме. Объем материала достаточен для решения поставленных задач. Для статистической обработки полученных данных использована современная программа SPSS. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

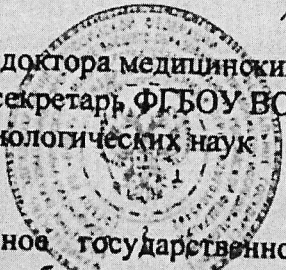
Автореферат диссертационной работы Сорокиной А.Г. на тему «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», выполненной под руководством д.м.н., профессора Орловой Я.А. и к.м.н., Ефименко А.Ю, представляет собой научный труд в котором на основании полученных данных разработаны научные положения и практические рекомендации, способные помочь решить актуальную

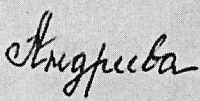
проблему кардиологии и биохимии – динамическую оценку возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. По своей актуальности, научной новизне, прикладной значимости, достоверности полученных данных диссертация соответствует требованиям, согласно п.2.2 раздела II о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-12 от 03.07.2023г., а ее автор Сорокина Анна Григорьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия.

Заведующий кафедрой терапии и кардиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология)
профессор

 Екатерина Иосифовна Тарловская

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.И. Тарловской заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук



 Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского,
д. 10/1

01.12.2023

Телефон: +78312588626 E-mail: etarlovskaya@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сорокиной Анны Григорьевны «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия

Диссертационная работа Сорокиной А.Г. посвящена вопросам определения панели биомаркеров, отражающих уровень накопления стареющих клеток в организме человека, которую возможно было бы использовать в рутинной клинической практике.

В клинической практике классическим маркером возраст-ассоциированных состояний являются изменения сосудистой стенки. В работе Сорокиной А.Г. оценка жесткости сосудистой стенки проводилась по скорости распространения пульсовой волны и центральному аортальному давлению. Также оценивались гемодинамические и метаболические параметры (липидный спектр, нарушения углеводного обмена), системные показатели хронического асептического воспаления (уровень отдельных цитокинов и факторов роста в крови). Кроме того, в диссертационной работе Сорокиной А.Г. было использовано большое количество лабораторных молекулярно-клеточных методик, на основании которых произведена оценка уровня классических биомаркеров накопления сенесцентных клеток p16 непосредственно в клетках и тканях.

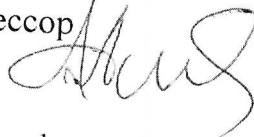
Сопоставление полученных на различных уровнях (организменном, системном, тканевом и клеточном) данных по накоплению стареющих клеток позволило не только выделить наиболее перспективные для определения в клинике биомаркеры сенесцентных клеток, но и вывести формулы для прогностического определения уровня p16 в тканях на основании параметров, не требующих забора биоптата.

Автореферат включает в себя все необходимые разделы, построен классическим образом, отражает все этапы научного поиска, полученные результаты. Замечаний к материалу, представленному в автореферате, нет. Автореферат хорошо иллюстрирован и оформлен, содержит минимальное количество опечаток. Выводы отражают суть проведенного исследования, соответствуют положениям, выносимым на защиту. Представленные материалы диссертации отражены в публикациях.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.2.2 раздела II о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени

Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-12 от 03.07.2023г., а ее автор Сорокина Анна Григорьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия.

Главный научный сотрудник отдела амбулаторных,
лечебно-диагностических технологий НИИ
клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова»
Минздрава России, д.м.н. (14.01.05), профессор



Ф.Т. Агеев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Агеева Ф.Т. заверяю.

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, д.м.н



Ю.В. Жернакова

Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 121552, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Чазова д.15А, телефон: +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19; E-mail: info@cardioweb.ru, сайт: <http://www.cardioweb.ru>

« 01 » 12 2023 г.

ОТЗЫВ

на автореферат Сорокиной Анны Григорьевны на тему «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология

1.5.4. – Биохимия

Диссертационная работа Анны Григорьевны посвящена изучению взаимосвязи между жесткостью артериальных сосудов и биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Хочется отметить мультидисциплинарность проведенного исследования. С одной стороны, в диссертации поднимается один из актуальных вопросов клинической медицины – профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – работа базируется на фундаментальных знаниях биологии старения и эксплуатации соответствующих методических подходов. Сильной стороной проведенного исследования является создание коллекции биообразцов, которые позволили изучать возраст-ассоциированные изменения на разных уровнях. Важно, что разработанные протоколы, система аннотирования и хранения образцов могут применяться при создании других типов коллекций биообразцов. Ключевые результаты, представленные в диссертации, освещают ассоциации жесткости артериальных сосудов с различными биомаркерами накопления сенесцентных клеток на клиническом, плазменном и клеточном уровнях. Установлены значимые ассоциации между жесткостью магистральных артерий и уровнем артериального давления, индексом массы тела, паспортным возрастом, уровнем экспрессии p16 в тканях. Также было показано, что уровень экспрессии белка p16 в образцах кожи и подкожной жировой клетчатки демонстрировал связь с показателями клеточной пролиферации и секреции компонентов SASP стромальными клетками - интерлейкина-6, белка хемоаттрактантом моноцитов I типа. На основании полученных данных автор предполагает возможность использования комплексной оценки скорости пульсовой волны и плазменных биомаркеров сенесцентных клеток для косвенного определения накопления сенесцентных клеток в тканях. В качестве некоторого недостатка можно отметить, что полученные результаты и выводы носят ассоциативный характер и, строго говоря, отражают лишь скоррелированность изменений некоторых признаков друг с другом, но не позволяют судить ни причинно-следственных связей между исследуемыми признаками. Тем не менее, автор интерпретирует изменения

неспецифических показателей с акцентом на их роль в старении или сенесценции, что, однако, может быть обусловлено множеством других, несвязанных со старением процессов. В качестве примера можно привести заключение о возможности использования скорости пульсовой волны в качестве характеристики биологического возраста: «Если рассматривать более высокий показатель IGF-1 как характеристику организма с более низким биологическим возрастом, то тенденция к увеличению СПВ отражает естественный процесс старения – повышение жесткости сосудистой стенки – на фоне снижения IGF-1 с возрастом и позволяет рассматривать СПВ как характеристику биологического возраста». Также после прочтения автореферата остается вопрос, чем обусловлен выбор тканей (подкожная жировая клетчатка и кожа) и выделенных из этих тканей клеток (МСК и фибробласты) для исследования взаимосвязи сенесценции с жесткостью артериальных сосудов? С биологической точки зрения, кожа является не самым оптимальным объектом сравнения, поскольку выполнение барьерной функции сопряжено с повышенным уровнем сенесценции в этой ткани, несвязанной напрямую с биологическим возрастом.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автореферат диссертации Сорокиной Анны Григорьевны на тему «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология и 1.5.4. – Биохимия, является законченной научно-квалификационной работой.

Автореферат соответствует тексту диссертации. Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей, утвержденных со стороны ВАК. Стоит заключить об актуальности проведенного исследования, выполненного на высоком уровне используя экспериментальный материал и комплекс современных методик, позволивших автору получить ряд новых данных.

По своей актуальности, новизне, значимости и достоверности полученных результатов диссертационное исследование Сорокиной А.Г., полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология и 1.5.4. – Биохимия.

Старший научный сотрудник Группы механизмов клеточного старения Лаборатории внутриклеточной сигнализации Института цитологии РАН, кандидат биологических наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология (03.03.04 –Клеточная биология, цитология, гистология)



Бородкина Александра Васильевна

«1» ~~сентября~~ ~~2023~~ г.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Подпись старшего научного сотрудника Группы механизмов клеточного старения Лаборатории внутриклеточной сигнализации Института цитологии РАН, кандидата биологических наук Бородкиной Александры Васильевны, заверяю:



канд. биол. наук
Александра Васильевна

РАН
И. В.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской Академии наук. Адрес: 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4, +7 (812) 297-18-29, электронная почта: cellbio@incras.ru.