

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора Метельской Виктории Алексеевны на диссертационную работу 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

Актуальность темы

Болезни системы кровообращения, в том числе, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции среди причин высокой смертности и инвалидизации во всем мире, включая Россию. Хорошо известно, что профилактика ССЗ направлена, прежде всего, на своевременное выявление и коррекцию модифицируемых факторов риска, таких как артериальная гипертония, курение, дислипидемии (нарушения транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови), сахарный диабет и др.

Хронологический (паспортный) возраст человека относится к немодифицируемым параметрам и ранее не рассматривался в качестве точки приложения для профилактики ССЗ. В то же время, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что так называемый биологический возраст в значительной степени детерминирован физиологическим состоянием артерий, а степень их жесткости служит маркером биологического старения сосудов и всего организма в целом. Роль артериальной жесткости в развитии ССЗ подробно изучалась в последние десятилетия, и её использование в качестве маркера биологического возраста рекомендовано в руководствах по улучшению стратификации сердечно-сосудистого риска. Известны связи показателя жесткости артериальной стенки – скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – с повышенным риском некардиальной смерти, что позволяет рассматривать этот параметр в качестве перспективного маркера не только сосудистого, но и системного старения.

Одна из ведущих современных теорий старения, связывающая возраст-ассоциированные изменения в организме с накоплением в тканях стареющих (сенесцентных) клеток, предполагает возможность замедления этого процесса и активного влияния на него через воздействие на число таких клеток, то есть переводит возраст в категорию частично модифицируемых факторов. Изучение маркеров накопления сенесцентных клеток в тканях,

отражающих биологический возраст пациента, важно для определения вклада естественных процессов старения в развитие макро- и микрососудистых осложнений, прогрессирование ССЗ и оценки регенеративных способностей организма. Кроме того, доказательства связи СРПВ с маркерами накопления сенесцентных клеток позволят использовать этот доступный неинвазивный параметр, в комплексе с лабораторными показателями, для мониторинга эффективности сенолитической терапии.

В связи с этим актуальность темы диссертационной работы Сорокиной А.Г., посвященной изучению взаимосвязей между жесткостью артериальных сосудов и биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование А.Г. Сорокиной выполнено на высоком методологическом уровне и соответствует общепринятым этическим принципам. Обоснованность основных научных положений и выводов, сформулированных автором, базируется на достаточном числе наблюдений, полноте включенных в анализ клинических и экспериментальных данных, полученных с использованием высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов, грамотной интерпретации результатов. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа Сорокиной А.Г. – это серьезное научное исследование, обладающее высокой степенью новизны. Автором впервые получены новые научные данные о взаимосвязях между неинвазивно определяемым показателем жесткости артериальной стенки, СРПВ, и биомаркерами накопления сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях. Продемонстрирована взаимосвязь между тканевыми и клеточными биомаркерами накопления сенесцентных клеток. Принципиально новым результатом является разработка комплексной оценки СРПВ и плазменных биомаркеров сенесцентных клеток, которая может быть использована для косвенного определения накопления таких клеток в тканях.

Достоверность полученных Сорокиной А.Г. результатов определяется

достаточным объемом клинического материала (скрининг прошло 166 человек, обследовано 80 пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска), а также уникальным экспериментальным материалом (плазма крови, ткань, клетки). Статистические методы обработки достаточны, адекватны, соответствуют современным стандартам, предъявляемым к доказательной медицине. Проведенная проверка первичной документации подтверждает подлинность исходных данных.

Ценность для науки и практики полученных автором результатов

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть ее фундаментальный характер и одновременно практическую направленность. Действительно, результаты диссертационной работы, выполненной Сорокиной А.Г., демонстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода для организации и реализации междисциплинарных исследований и получения максимально полных данных по одному пациенту на разных уровнях (организменный, системный, тканевой, клеточный). Приоритетным результатом следует считать разработанный автором алгоритм для создания коллекции биологических образцов 7 разных типов, полученных от каждого пациента, который можно рассматривать как универсальный инструмент, позволяющей изучать возраст-ассоциированные изменения на разных уровнях.

Результаты анализа взаимосвязей между показателем жесткости магистральных артерий, с одной стороны, и тканевыми и клеточными биомаркерами накопления сенесцентных клеток, с другой, свидетельствуют о том, что СРПВ можно рассматривать в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста человека при проведении сенолитической и геропротекторной терапии.

Полученные данные позволили автору сформулировать практические рекомендации, которые могут быть использованы при разработке и внедрении в клиническую практику подходов, направленных на неинвазивную оценку уровня сенесцентных клеток и регуляцию их содержания в различных тканях.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Отраженные в диссертации научные положения полностью соответствуют областям исследования – специальностям 3.1.20. Кардиология, 1.5.4. Биохимия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество

публикаций в журналах из Перечня РУДН/ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Результаты, изложенные в диссертации, полностью представлены в открытой печати: 4 статьи в изданиях, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международной базе данных SCOPUS. Результаты работы неоднократно были доложены на международных и российских конгрессах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Использование сформированной дорожной карты с разработанными алгоритмами действий для всех участников исследования, удобной и доступной системой аннотирования и хранения биобразцов позволит создавать коллекции биологических образцов от одного пациента, полученных на различных уровнях; это открывает новые возможности для исследований в области персонифицированной медицины и изучения механизмов развития сердечно-сосудистых и других ассоциированных с возрастом заболеваний.

На основании хронологического возраста пациента и системных показателей, определяемых в крови, применение выведенной автором формулы, включающей только неинвазивно определяемые показатели, позволяет прогнозировать уровень экспрессии в тканях белка p16 – классического показателя накопления сенесцентных клеток.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация А.Г. Сорокиной построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы (Глава 1), описания материалов и методов исследования (Глава 2), результатов (Глава 3), обсуждения (Глава 4), выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерной верстки, хорошо иллюстрирована (23 таблицы и 7 рисунков). Список цитируемой литературы содержит 335 источников, в том числе 27 отечественных и 308 зарубежных публикаций.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность работы, анализирует степень разработанности темы исследования, формулирует его цель и задачи, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, излагает основные положения, выносимые на защиту, представляет сведения о реализации и апробации диссертации, а также данные об объеме и структуре диссертационной работы.

В «Обзоре литературы» описаны современные представления об актуальной роли возраста как фактора риска ССЗ, охарактеризованы новые возможности в оценке биологического возраста пациента. Приводятся данные о вкладе сенесцентных клеток в развитие и прогрессирование ССЗ, в том числе опосредованно через изменения в сосудистой стенке. Проанализированы сведения о возможностях влияния на уровень сенесцентных клеток и рассмотрены методы оценки уровня их накопления. В последнем фрагменте обзора автор, обсуждая проблему отсутствия биомаркеров сенесцентных клеток, доступных к применению в клинической практике, фактически формулирует рабочую гипотезу и обосновывает предпринятое исследование. Обзор написан хорошим литературным языком, читается легко.

В Главе «Материалы и методы исследования» подробно представлены дизайн исследования, контингент обследуемых пациентов, критерии их включения и невключения, клиническая характеристика. Приведены методы клинико-инструментального обследования пациентов, в том числе метод оценки СРПВ; подробно описаны, общелабораторные, биохимические, гистологические, молекулярно-генетические методы, методы ведения клеточных культур. Особый интерес представляет описание широкого спектра биомаркеров накопления сенесцентных клеток, определяемых на разных уровнях организации: плазменном, клеточном, тканевом и системном (организменном).

Следует отметить широкий набор современных методов статистического анализа, позволивших не только обеспечить надежность и достоверность полученных результатов, но и разработать математические модели для оценки вероятности накопления сенесцентных клеток в организме с помощью неинвазивно определяемых показателей.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В рамках настоящей работы проведено изучение взаимосвязей между жесткостью артериальных сосудов и такими биомаркерами накопления сенесцентных клеток как уровень VCAM, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, уровень p16 в крови и в тканях, интерлейкин-6 и другие компоненты специфического секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Выявлены наиболее важные показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на организменном, системном,

тканевом и клеточном уровнях.

Приоритетными и значимыми с практической точки зрения являются данные, показавшие, что жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СРПВ, достоверно связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров накопления сенесцентных клеток. Этот факт позволяет рассматривать СРПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста организма.

В Главе «Обсуждение» критически с привлечением литературных источников обобщены и проанализированы полученные в работе результаты, показано, что они хорошо согласуются с данными мировой литературы. При этом автор справедливо отмечает, что осуществить задуманное удалось во многом благодаря наличию мультидисциплинарной команды и организации взаимодействия, при котором все этапы исследования проводили в медицинском центре и не привлекали к работе внешние учреждения.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнения. Практические рекомендации логично вытекают из результатов работы, хорошо сформулированы и доступно отображают спектр применения полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации; оформлен в соответствии с установленными требованиями

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненным достоинством работы является богатый иллюстративный материал, облегчающий понимание текста диссертации. Детальная рубрикация диссертации и лаконичность повествования является преимуществом данной работы.

Принципиальных замечаний по структуре, оформлению и содержанию диссертационной работы нет. Отдельные опечатки и стилистические неточности в тексте не умаляют ценности и значимости представленной работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сорокиной Анны Григорьевны «Связь жесткости артериальных сосудов с биомаркерами накопления

сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по разработке алгоритма создания коллекции биологических образцов нескольких типов, позволяющей изучать механизмы возраст-ассоциированных изменений сосудов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что имеет существенное значение для современной кардиологии.

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.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник Лаборатории изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук (03.00.04 – биохимия, 14.00.06 – кардиология), профессор

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«24» ноября 2023 г.

Метельская Виктория Алексеевна

Подпись д.б.н., профессора Метельской В.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
к.м.н.

Поддубская Е.А.

«24» ноября 2023 г.

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10
тел. +7 (906) 701 31 89, E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

