

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Сафаровой Айтен Фуад кызы 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.

По данным специалистов Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются общемировой проблемой с экспоненциальным ростом у пациентов старшей возрастной группы. Этот тренд классифицируется некоторыми экспертами как глобальная неинфекционная пандемия. Накапливается все больше доказательств того, что постепенно и неуклонно нарастающее старение населения является важным, но часто недооцениваемым фактором прогрессирования ССЗ. Одна из ведущих современных теорий старения, связывающая возраст-ассоциированные изменения в организме с накоплением в тканях 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.

Жёсткость сосудистой стенки считается проявлением сосудистого старения. Роль артериальной жёсткости в развитии ССЗ подробно изучалась в последние десятилетия, и её использование рекомендовано в руководствах по улучшению стратификации сердечно-сосудистого риска. Известны связи показателя жесткости артериальной стенки – скорости пульсовой волны – со смертностью, несвязанной с сердечно-сосудистыми причинами, что позволяет рассматривать скорость пульсовой волны в качестве перспективного маркера не только сосудистого, но и системного старения.

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 скорости пульсовой волны с маркерами накопления сенесцентных клеток позволит использовать этот доступный неинвазивный параметр, в комплексе с лабораторными показателями, для мониторинга эффективности сенолитической терапии.

Все это подтверждает высокую актуальность диссертационной работы Сорокиной А.Г., целью которой было изучение взаимосвязей между жесткостью артериальных сосудов и биомаркерами накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне и соответствует общепринятым этическим принципам. Научные положения, сформулированные автором, основаны на результатах обследования достаточной выборки пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (80 пациентов). В работе использованы высокоинформативные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Полученные результаты всесторонне проанализированы при помощи статистического анализа. При интерпретации полученных данных проявляется понимание автором выявленных закономерностей, основанных на результатах использованных методов статистического анализа - корреляционного и регрессионного. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, что соответствует поставленным целям и задачам исследования.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о

достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных Сорокиной А.Г. результатов определяется достаточным количеством наблюдений – 80 пациентов. Работа построена методически правильно. Последовательное решение задач исследования приводит к достижению поставленной цели. Статистические методы обработки достаточны, адекватны, соответствуют современным стандартам, предъявляемым к доказательной медицине. Проведенная проверка первичной документации подтверждает подлинность исходных данных.

Получены новые научные данные о взаимосвязях показателя жесткости артериальной стенки и биомаркерами накопления сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях. Продемонстрирована взаимосвязь между тканевыми и клеточными биомаркерами накопления сенесцентных клеток.

Впервые разработана комплексная оценка скорости пульсовой волны и плазменных биомаркеров сенесцентных клеток, которая может быть использована для косвенного определения накопления сенесцентных клеток в тканях.

Ценность для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы, выполненные 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). Автором разработан алгоритм для создания коллекции биологических образцов 7 разных типов, полученных от каждого пациента, позволяющей изучать возраст-ассоциированные изменения на разных уровнях.

Результаты анализа взаимосвязей между показателем жесткости магистральных артерий и тканевыми и клеточными биомаркерами

накопления сенесцентных клеток доказали, что можно рассматривать скорость пульсовой волны в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста 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

Все основные положения диссертации отражены в 4 публикациях, из них 4 - в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS. Результаты работы неоднократно были представлены 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 образцов может позволить создавать коллекции биологических образцов от одного пациента, полученных на различных уровнях, что открывает новые возможности для исследований в области персонифицированной медицины и изучения механизмов развития сердечно-сосудистых и других ассоциированных с возрастом заболеваний.

На основании возраста пациента и системных показателей,

определяемых в крови, возможно предсказывать уровень экспрессии p16 в тканях по выведенной автором формуле, опираясь только на неинвазивно определяемые показатели.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 335 источников, в том числе 27 отечественных, 308 зарубежных публикаций.

Введение содержит стандартные разделы. Обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, а также сведения об объеме и структуре диссертационной работы.

В обзоре литературы описаны современные представления об актуальной роли возраста как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, описаны новые возможности в оценке биологического возраста пациента. Приводятся данные о вкладе сенесцентных клеток в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе опосредованно через изменения в сосудистой стенке. Проанализированы сведения о возможностях влияния на уровень сенесцентных клеток и исследована тема методов оценки уровня их накопления.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Подробно представлены дизайн исследования, критерии включения и невключения пациентов, их клиническая характеристика. Приведены методы обследования пациентов, в том числе метод оценки скорости пульсовой волны, лабораторные методы исследований.

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, IL-6 и другие компоненты SASP у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Выявлены наиболее значимые показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на организменном, системном, тканевом и клеточном уровнях.

В целом полученные данные показали, что жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СПВ, значимо связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров накопления сенесцентных клеток. Этот факт позволяет рассматривать СПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста организма.

В заключительном разделе работы автором проведено обсуждение результатов, показано, что полученные результаты не противоречат данным 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 поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации доступно отображают спектр применения полученных результатов.

Таким образом, автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных цели и задач.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Диссертация соответствует специальностям 3.1.20. Кардиология,

1.5.4. Биохимия.

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 к материалам, изложенным в диссертации нет. В качестве дискуссии хотела бы задать диссертанту следующие вопросы:

Вами создана уникальная коллекция, включающая биологические образцы семи разных типов. В этой связи хотелось бы получить более подробную информацию о методах защиты персональных данных и кодирования биообразцов.

Так как этот процесс является трудоёмким и сложным, какой бы Вы рекомендовали тип биологического образца в реальной клинической практике как наиболее точный и корректный для определения биологического возраста пациента?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи использования скорости пульсовой волны в качестве неинвазивно определяемого маркера накопления сенесцентных клеток у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что имеет существенное значение для современной

кардиологии.

Работа 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.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессор
Даю согласие на обработку моих персональных данных

Сафарова

Сафарова Айтен Фуад кызы

Дата: «27» ноября 2023 г.

Подпись официального оппонента
д.м.н., профессора Сафаровой А.Ф. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
МИ ФГАОУ ВО «Российского университета
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»



Максимова Т.В.

Дата: «27» ноября 2023 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787 -38-03, (495) 434-42-12, e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru