

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию В.М. Солдатов

«Экспрессия сигнальных молекул в эндотелиальных клетках: роль и значение в развитии атеросклероза как возраст-ассоциированной патологии»», представленной на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности

14.01.30 – «геронтология и гериатрия»

Проблема сердечно-сосудистой патологии имеет важное социальное значение, что обусловлено увеличением трудоспособного периода и продолжительности жизни людей в развитых и развивающихся странах. Для создания новых подходов к терапии сердечно-сосудистой патологии необходимо понимание молекулярно-клеточных механизмов старения ткани сосудов. Дисфункция эндотелиальной выстилки сосудов играет ведущую роль в патогенезе и прогрессировании ряда ассоциированных с возрастом заболеваний сердечно-сосудистой системы - атеросклероза, гипертонической болезни и др. Проявления дисфункции эндотелия принято связывать с нарушением синтеза оксида азота и дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов и других сигнальных молекул. Однако, первичной причиной всех перечисленных функциональных нарушений эндотелия во многом является старение клеток сосудистой ткани, молекулярные механизмы которого в настоящее время практически не изучены.

В связи с этим, следует признать актуальность и своевременность проведенного В.М. Солдатовым исследования, в котором были изучены молекулярные механизмы старения клеток сосудов на аутопсийном материале людей разного возраста и в культуре эндотелиоцитов в норме и при атеросклерозе.

Основными задачами которого были следующие: изучить возрастную динамику экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 и Р-селектина в эндотелии аорты людей разного возраста и культурах клеток эндотелия, полученных от пациентов с атеросклерозом; изучить возрастную динамику процессов клеточного обновления в эндотелии аорты человека в норме и при развитии атеросклероза по экспрессии белков Ki67, P53, VEGF; изучить возрастные особенности межклеточных взаимодействий эндотелиоцитов аорты по экспрессии коннексина Cx37 в норме и при атеросклерозе; оценить способность эндотелиоцитов при их старении и развитии атеросклероза экспрессировать стресспротекторный белок теплового шока HSP60; охарактеризовать роль изученных сигнальных молекул в процессе старения эндотелия и развития атеросклероза.

Рецензируемая диссертация представляет собой самостоятельно выполненное завершённое научное исследование. Диссертация состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 101 странице, содержит 8 таблиц, иллюстрирован 25 рисунками. Список литературы содержит 112 источников, из них отечественных – 39, зарубежных – 73

Диссертация В.М. Солдатова выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных методов молекулярной биологии и морфофункционального анализа – иммуногистохимии, морфометрии, компьютерного анализа микроскопических изображений и электронно-микроскопического исследования. Оценка достоверности результатов проведена с помощью современных методов статистической обработки.

Автором исследования проведен сравнительный анализ экспрессии сигнальных молекул в норме и при атеросклерозе для выявления общих молекулярно-клеточных механизмов старения эндотелия и патогенеза атеросклероза. Работа имеет ряд

фундаментальных геронтологических аспектов. Так, например, автором исследования впервые установлено, что в норме при старении эндотелия в нем замедляются процессы клеточного обновления. Это выражается в снижении экспрессии пролиферотропного белка Ki67 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF при одновременном повышении уровня каспаза-зависимого апоптоза. Сходные, но более выраженные изменения экспрессии этих белков верифицированы при атеросклерозе.

Кроме того, впервые установлено, что при развитии атеросклероза и старении эндотелия сосудов увеличивается уровень экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 и Р-селектина. При этом функциональная активность эндотелиоцитов снижается, что выражается в нарушении межклеточных коммуникаций (4-кратное снижение экспрессии коннексина Cx37) и пониженной устойчивости клеток к стрессу (5-кратное снижение экспрессии белка теплового шока HSP60).

Как справедливо отмечено в работе, эти данные позволяют рассматривать изученные сигнальные молекулы в качестве молекулярных маркеров возрастных изменений в эндотелии, а так же при развитии ассоциированной с возрастом атеросклеротической патологии. Крайне важным и перспективным положением работы является вывод о снижении в норме способности эндотелия к пролиферации и повышением уровня апоптоза в нем при его старении.

Текст диссертации написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается. Материал полно иллюстрирован микрофотографиями, таблицами и графиками, которые облегчают анализ описываемых результатов. Работа выполнена на высоком полиграфическом уровне и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научному изданию.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованном ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Актуальность темы высокая, выполнение работы своевременно, поставленная цель достигнута, задачи последовательно решены, получены важные приоритетные научные данные, предложены четкие ценные практические рекомендации.

Тем не менее, несмотря на общую высокую оценку работу, хотелось бы получить разъяснения по следующим вопросам:

1. Как именно применение исследования экспрессии маркеров функционального состояния эндотелия сосудов может обеспечить выбор оптимальных вазопротекторных и антиатеросклеротических лекарственных средств?

2. Какие корреляции получены автором между уровнем экспрессии тех или иных сигнальных молекул и риском осложнений аортокоронарного шунтирования?

Данные вопросы не снижают общей высокой оценки работы, а носят уточняющий характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация В.М. Солдатов «Экспрессия сигнальных молекул в эндотелиальных клетках: роль и значение в развитии атеросклероза как возраст-ассоциированной патологии» является самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой автором сформулированы и обоснованы научные положения, представляющие собой решение актуальной научно-практической задачи в области геронтологии и гериатрии – сравнительному анализу экспрессии сигнальных молекул при старении эндотелия в норме и при атеросклерозе для выявления общих молекулярно-клеточных механизмов старения эндотелия и патогенеза атеросклероза, как социально значимой возраст-ассоциированной патологии.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Вадим Михайлович Солдатов несомненно заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии и патологии

пожилого возраста ФГБОУ ДПО

«Институт повышения квалификации

Федерального медико-биологического агентства»

доктор медицинских наук,

профессор

«01» октября 2015 г.

Прощаев Кирилл Иванович

125371, Москва,

Волоколамское шоссе, 91

ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России

(499)190-11-51

[http ://www. medprofedu. ru/](http://www.medprofedu.ru/)

Подпись К.И. Прощаева удостоверяю:

Ученый секретарь, доцент



А.И. Борисов