

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Вадима Михайловича Солдатова
«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»

Диссертационная работа В.М. Солдатова «Экспрессия сигнальных молекул в эндотелиальных клетках: роль и значение в развитии атеросклероза как возраст-ассоциированной патологии» посвящена актуальному вопросу 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 их роли в патогенезе атеросклероза, как социально значимой возраст-ассоциированной патологии.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основными причинами заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах. Целый ряд исследований показал, что пожилой возраст является одним из основных факторов риска развития ССЗ.

Вопросы нейроиммуноэндокринной регуляции, в частности, данные о сигнальных молекулах эндотелия, участвующих в механизмах развития возраст-ассоциированной патологии, являются ключевым аспектом в понимании причин развития эндотелиальной дисфункции и старения ССЗ.

Многочисленные фундаментальные исследования последних лет подтвердили роль патологии эндотелия и его дисфункции в патогенезе ССЗ. В литературе описаны некоторые нейрогуморальные маркеры (ренин, эндотелин-1, натрийуретические пептиды, цитокины), определение

которых может быть использовано для уточнения риска и прогноза возраст-ассоциированной патологии ССЗ, имеющей высокую социальную значимость. Однако, выявление общих закономерностей молекулярно-клеточных возрастных изменений эндотелия и развития атеросклероза до сих пор остается актуальной задачей современной геронтологии и кардиологии.

В связи с этим следует признать актуальность и своевременность проведенного В.М. Солдатовым исследования, 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 стресс-протекторный 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.

В ходе исследований диссертантом получены важные результаты, составляющие научную новизну настоящей работы.

Диссертантом установлено, что молекулярные механизмы развития атеросклероза и процессы естественного старения во многом характеризуются сходным профилем изменения экспрессии ключевых сигнальных молекул (ICAM-1, Р-селектина, VEGF, P53, Ki67, HSP60, Cx37), однако при атеросклерозе эти изменения выражены более значительно.

Первая часть исследования была посвящена изучению возрастных особенностей экспрессии сигнальных молекул эндотелия у людей молодого, среднего, пожилого, старческого возраста и долгожителей. Установлено, что в пожилом и старческом возрасте возрастает экспрессия молекул клеточной адгезии – ICAM-1 и Р-селектина, что может лежать в основе увеличения риска развития атеросклероза. В то же время у долгожителей отмечается пониженный по сравнению с людьми в возрасте 25-40 лет уровень экспрессии ICAM-1 и Р-селектина.

Установлено, что в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей наблюдается выраженное (в 2 раза) снижение экспрессии пролиферотропного протеина Ki67. При этом уровень апоптоза в эндотелии возрастает в 1,5 раза. Таким образом, баланс поддержания субпопуляции эндотелиоцитов с возрастом снижается в сторону клеточной гибели. Кроме того, наблюдалось возрастное снижение (в 2 раза) экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF.

Также о снижении функциональной активности эндотелия сосудов с возрастом свидетельствует уменьшение экспрессии белка межклеточных контактов - коннексина Cx37 и белка теплового шока HSP60 в 2-4 раза по сравнению с эндотелием людей молодого и среднего возраста.

Крайне актуальной явилась та часть работы, в которой автором проводились исследования на культурах эндотелия человека. Культуры нормального эндотелия из аорты эмбриона человека подвергались старению пассажами, достигая 14 пассажа, который по общепринятым критериям расценивался как «старая культура». Культуры, полученные из аорты лиц пожилого возраста, пораженной атеросклерозом, также подвергались старению и были доведены до 7 пассажа, далее наблюдалась гибель клеток. Установлено, что в культурах эндотелиоцитов, полученных из аорты, подверженной атеросклерозу, так же как и при старении нормального эндотелия, только в большей степени (в 4 раза), возрастает экспрессия молекул клеточной адгезии ICAM-1 и P-селектина.

Кроме того, процессы клеточного обновления при атеросклерозе приводят к резкому (в 4 раза) снижению пролиферативной активности эндотелиоцитов на фоне трехкратного повышения уровня апоптоза. При этом атеросклероз аорты характеризуется снижением экспрессии VEGF в 2,5 раза по сравнению с нормальным старением эндотелия в культуре (14 пассаж). Установлено, что атеросклеротическое поражение аорты человека характеризуется снижением сопротивляемости эндотелиоцитов к воздействию стрессорных факторов и нарушением межклеточных контактов, что выражается в 5-кратном снижении экспрессии белка теплового шока HSP60 и коннексина Cx37.

Таким образом, молекулярные механизмы развития атеросклероза и процессы естественного старения во многом характеризуются сходным профилем изменения экспрессии ключевых сигнальных молекул (ICAM-1, P-селектина, VEGF, P53, Ki67, HSP60, Cx37), однако при атеросклерозе эти изменения выражены более значительно.

Текст диссертации написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается. Материал полно иллюстрирован микрофотографиями, таблицами и графиками, которые облегчают анализ описываемых результатов. Критический анализ широкого списка

источников литературы позволил автору глубоко ориентироваться в проблеме, а соответствующие главы, в которых в основном используются ссылки на эти работы (обзор литературы и обсуждение) логично предваряют и резюмируют изложение собственных 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 публикации 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.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующий вопрос: «Имеются ли у Вас данные о том, какие еще маркеры, помимо исследованных в работе, указывают на снижение функциональной активности эндотелиоцитов при их старении?».

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 – проведен сравнительный анализ экспрессии сигнальных молекул при старении эндотелия в норме и при атеросклерозе, что позволило автору выявить общность 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 кандидатским 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 патологической
анатомии ГБОУ ВПО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



Н.М. Хмельницкая

195279, С-Петербург,
пр. Ударников, д. 21, корт. 2, кв. 71
Тел. +7-911-251-2518

E-mail. k6180@yandex.ru



Подпись Н.М. Хмельницкой
Завещаю
ученый секретарь Университета
С.А. Артюхов
« 07 » 09 2015 г.