

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор

И.Л. Давыдкин



ноябрь 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Мякишевой Светланы Николаевны на тему «Пептидная регуляция дифференцировки и старения хондроцитов», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Увеличение продолжительности жизни населения развитых стран неизбежно ведет к росту возникновения возраст-ассоциированных патологий. Заболевания опорно-двигательного аппарата, в частности, остеоартрит (ОА) в настоящее время остаются наиболее частой причиной снижения трудоспособности и инвалидизации населения. Существующая терапия ОА включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты и стероиды, направленные на снижение воспаления и сопутствующего болевого синдрома. Для современной биogerонтологии актуальной является задача разработки терапии, способной замедлить клеточное старение костно-мышечного аппарата и таким образом продлить функциональную активность опорно-двигательной системы. В связи с этим работа Мякишевой Светланы Николаевны, целью которой является изучение влияния полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей (ППКХ) и пептида AED на хондрогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых

клеток, а также секреторный фенотип хондроцитов, ассоциированный со старением (SASP), является актуальной для современной геронтологии и гериатрии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые изучено влияние пептидных биорегуляторов AED и ППКХ на пролиферацию хондроцитов, полученных от молодых и старых крыс, в результате чего установлены эффективные концентрации для этих веществ. Для пептида AED эффективная концентрация составляет 200 нг/мл, для ППКХ – 2000 нг/мл. В данных концентрациях пептидные биорегуляторы стимулируют пролиферацию хондроцитов молодых и старых крыс в 1,4-2,7 раза по сравнению с контролем. Кроме того, впервые проведено исследование влияния AED и ППКХ на ряд генов и белков в модели репликативного старения мезенхимальных стволовых клеток человека. AED и ППКХ в эффективных концентрациях стимулировали экспрессию генов хондрогенной дифференцировки *SOX9*, *ACAN*, *COL2A1*, *COMP* и синтез соответствующих белков, снижение которых ассоциировано со старением хондроцитов. Впервые охарактеризован SASP хондроцитов, и показано, что AED и ППКХ в эффективных концентрациях снижают его проявления, ингибируя синтез проапоптотических белков p16, p21, p53 и провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , а также повышая синтез гистоновой деацетилазы SIRT1 в хондроцитах.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

В работе С.Н. Мякишевой впервые проведено изучение влияния пептидных биорегуляторов AED и ППКХ на дифференцировку и старение хондроцитов *in vitro*. Выявлены эффективные концентрации для изучаемых пептидных биорегуляторов, исследовано их влияние на различные молекулярные факторы, вносящие вклад в дифференцировку и старение хондроцитов. Полученные автором данные способствуют более глубокому пониманию механизмов хондропротекторного действия пептидных биорегуляторов, а также предполагают их использование в терапии возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательной системы.

Структура и содержание работы

Диссертация подготовлена на должном научном и методическом уровне, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание кандидата биологических наук.

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждения», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем составляет 91 страницу машинописного текста, работа иллюстрирована 15 рисунками и 2 таблицами. В списке литературы значится 135 источников (14 отечественных и 121 зарубежных авторов).

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций, раскрывает положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Достоверность, полученных в работе результатов, определяется достаточным объемом исследованного материала, адекватными и современными молекулярно-биологическими методами, включающими культивирование клеток, построение кривой клеточного роста, полимеразную цепную реакцию, иммуноцитохимическое исследование, морфометрическое исследование полученных препаратов с использованием современного микроскопа и программного обеспечения. Полученные данные подвергнуты надлежащей статистической обработке с применением современных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования Мякишевой С.Н. выполненного по основному плану научно-исследовательской работы, внедрены в научную и практическую деятельность отдела биogerонтологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Пептидные биорегуляторы AED и ППКХ могут в дальнейшем рассматриваться для изучения в качестве веществ для таргетной терапии возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательной системы, в частности остеоартрита.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработана методология исследования и проведены все эксперименты, проанализированы и интерпретированы полученные данные. Кроме того, С.Н. Мякишева активно участвовала в конференциях с докладами по теме

диссертационного исследования, самостоятельно написала текст диссертации, автореферата и внесла основной вклад в подготовку публикаций.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. По ходу рецензирования встречаются единичные опечатки и неудачные обороты речи, не снижающие общей положительной оценки и научно-практической значимости диссертационного исследования. В ходе изучения диссертационной работы возникли некоторые вопросы. Вопросы носят дискуссионный характер.

1. Согласно данным литературы, имеются ли еще молекулярные факторы, участвующие в формировании SASP хондроцитов, кроме тех, которые были изучены в диссертационном исследовании?

2. Как, по мнению автора, можно объяснить различия в эффективных концентрациях пептида AED и ППКХ?

Заключение

Диссертационная работа Мякишевой Светланы Николаевны на тему «Пептидная регуляция дифференцировки и старения хондроцитов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия, выполненная в Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» под руководством з.д.н. РФ, доктора медицинских наук, профессора Галины Анатольевны Рыжак, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – проведено изучение влияния пептидных биорегуляторов на функциональную активность хондроцитов при старении *in vitro*. Работа вносит значимый вклад в разработку методов терапии возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала настоящая диссертация полностью соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мякишева Светлана Николаевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия. Отзыв утвержден на заседании кафедры кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, протокол № 5 от «08» ноября 2023 г.

Заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент,
14.01.30 - геронтология и гериатрия
14.01.15 - травматология и ортопедия

Светлана Викторовна Булгакова

Подпись д.м.н., доцента С.В. Булгаковой заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). Адрес: 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Телефон: +7 (846) 374-10-01. Web сайт: <http://www.samsmu.ru> E-mail: info@samsmu.ru



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

Директору АННО ВО НИЦ
«Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии»,
председателю диссертационного
совета Д 75.2.020.01,
академику РАН, д.м.н.,
профессору В.Х. Хавинсону

26.10.2023 № 1230/40-23-5314

На № _____ от _____

Уважаемый Владимир Хацкелевич!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) выражает согласие участвовать в качестве ведущей организации в защите диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук научного сотрудника лаборатории молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» Мякишевой Светланы Николаевны на тему «Пептидная регуляция дифференцировки и старения хондроцитов» по специальности 3.1.31 – Геронтология и гериатрия (биологические науки). В качестве ответственного лица по подготовке отзыва планируется назначить заведующего кафедрой эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, главного гериатра Минздрава Самарской области, доктора медицинских наук, доцента Булгакову Светлану Викторовну.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
СамГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



И.Л. Давыдкин

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
 по кандидатской диссертации Мякишевой Светланы Николаевны
 на тему «Пептидная регуляция дифференцировки и старения хондроцитов»
 (специальность 3.1.31 – Геронтология и гериатрия)

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Руководитель организации	Ректор Колсанов Александр Владимирович, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Губернатора Самарской области, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор
Адрес организации	443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Телефон/факс	+7 (846) 374-10-01 (приемная ректора); +7 (846) 333-29-76 (факс)
Адрес эл.почты	info@samsmu.ru
Веб-сайт	http://www.samsmu.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации, составивших отзыв

№	Ф.И.О. работников ведущей организации	Название работы	Выходные данные
1	Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Четверикова И. С., Косарева О. В., Шаронова Л. А., Долгих Ю.А., Пономарев А. С.	Состав тела, физические и функциональные параметры женщин пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа на фоне динапении.	Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 1. – С. 224-239.
2	Булгакова С.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Кузина Т.Н., Османова Н.А.	Качество жизни у пожилых больных с тяжелым постменопаузальным остеопорозом.	Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 234-247.
3	Романчук Н.П., Булгакова С.В., Волобуев А.Н., Краснов С.В., Середина Г.И., Зиганшина В.М.,	Альцгеймера болезнь: биофизика, генетика, эпигенетика, нейровизуализация, биоэлементология, нутрициология,	Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 131-170.

	Сивакова Е.В., Маслова О.А., Пятин В.Ф.	лечение, профилактика и нейротренинги.	
4	Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Четверикова И.С., Косарева О.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А.	Возможности применения аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (ВСАА) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы).	Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 106-114.
5	Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Удалов Ю.Д., Тренева Е.В., Воронин Б.С., Борозенцев В.Ю.	Особенности физических и функциональных параметров долгожителей на фоне старческой астении.	Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 1. – С. 89-107.
6	Башинская С.А., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Романчук Н.П., Курмаев Д.П., Рукавишников А.С.	Модификация терапевтической стратегии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.	Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4. – С. 110- 121.
7	Котова А.И., Булгакова С.В., Меликова А.В., Романчук Н.П.	Сексуальная дисфункция у женщин в постменопаузе. Роль препаратов тестостерона в ее коррекции (литературный обзор).	Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 104-120.
8	Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Силютин М.В., Воронина Е.А., Ничик Т.Е.	Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор).	Научные результаты биомедицинских исследований. – 2021. – Т. 7, № 3. – С. 308-321.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
СамГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.Л. Давыдкин

«16» 10 2023г.