

Председателю диссертационного совета
Д 521.103.01 на базе АННО ВО НИЦ
«Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии»
В.Х. Хавинсону

Уважаемый Владимир Хацкелевич!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Родичкиной Валерии Руслановны на тему «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия. Подготовка отзыва будет осуществляться в Центре иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, на заседании которого будет обсужден и принят отзыв. Утвержденный отзыв будет направлен в диссертационный совет в установленном порядке. Согласны на размещение сведений о ведущей организации и отзыва на официальном сайте Вашего университета.

Приложение: - сведения о ведущей организации на 2 л., в 1 экз.

Проректор –

МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А.Федянин



« 26 » октября 2020 года.

Сведения о ведущей организации

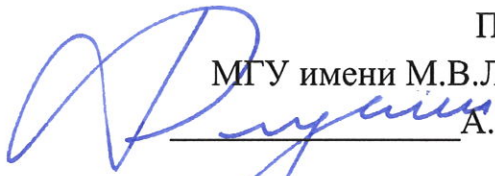
по диссертации РОДИЧКИНОЙ Валерии Руслановны
« Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологической наук по специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, МГУ имени М.В.Ломоносова, или МГУ
Ведомственная принадлежность	Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Место нахождения	г. Москва
Почтовый индекс, адрес организации	119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1
Адрес официального сайта в сети Интернет	www.msu.ru
Телефон	(495) 939-27-29
Адрес электронной почты	info@rector.msu.ru
Список публикаций сотрудников ведущей организации по теме диссертации соискателя в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т., Киселев В.И., Аполихина И.А., Пальцев М.А., Друх В.М., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л. Эффективность и безопасность дииндолилметана (суппозитории вагинальные) в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Молекулярная медицина. 2015. № 6. С. 20-25. 2. Друх В.М., Пальцев М.А., Кузнецов И.Н., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Исследование фармакокинетики новой формуляции дииндолилметана на пациентках с гиперплазией эндометрия. Медицина и образование в Сибири.

	<p>2015. № 5. С. 48.</p> <p>3. Друх В.М., Пальцев М.А., Кузнецов И.Н., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Результаты исследования безопасности и переносимости новой формуляции дииндолилметана у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии. Медицина и образование в Сибири. 2015. № 5. С. 51.</p> <p>4. M. Paltsev, I. Kvetnoy, V. Polyakova, G. Anderson, E. Paltseva, R. Rubino, S. De Cosmo, A. De Cata, G. Mazzoccoli Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging Oncotarget, 2016, Vol. 7, No. 11, p. 11972-11983.</p> <p>5. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Персонализированная медицина и организация гериатрической помощи населению. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27. № 3. С. 227-230.</p>
--	---

«Верно»

Проректор –
МГУ имени М.В.Ломоносова
А.А.Федянин



«26» октября 2020 года.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор

МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А.Федянин



А.А. Федянин

« 16 » *сентября* 2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

РОДИЧКИНОЙ Валерии Руслановны

**«Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP):
молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*»,**

представленной на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности

14.01.30 – геронтология и гериатрия

Актуальность темы исследования

В настоящее время в мире происходит увеличение продолжительности жизни населения, что приводит к повышению численности людей пожилого и старческого возраста. Поэтому особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение процессов старения организма.

Бурное развитие и широкое внедрение в биомедицину молекулярно-биологических методов верификации экспрессии генов, кодирующих синтез сигнальных молекул, гормонов, цитокинов, ферментов и других факторов позволили создать новое прикладное направление – молекулярную морфологию и, тем самым, значительно расширить возможности рутинной гистологической диагностики.

Известно большое количество молекул и сигнальных путей, задействованных в механизмах старения. Однако вовлеченность этих факторов в процессы инфламэйджинга и их роль в репродуктивном старении остается недостаточно изученной. Знание нарушений экспрессии конкретных сигнальных молекул, от которых зависит развитие, прогноз и таргетная терапия возраст-ассоциированных заболеваний позволяет повысить объективизацию диагностики, оценить прогноз заболевания, избрать патогенетический метод лечения социально-значимой патологии.

В 2014 году С. Franceschi впервые был описан феномен, получивший название «инфламэйджинг» (“inflammaging”), который характеризует хроническое, слабовыраженное воспалительное состояние, протекающее бессимптомно, которое отягощает процесс старения организма [Franceschi C, Campisi J., 2014]. С. Franceschi описал специфический иммунофенотип клеток в очагах инфламэйджинга – SASP - секреторный фенотип, ассоциированный со старением.

Однако, несмотря на определенные успехи в изучении инфламэджинга недостаточно изучены те сигнальные молекулы, вовлеченные в процесс старения, которые могли бы явиться надежными биологическими маркерами этого процесса. Расширение исследований биологических маркеров старения позволит уточнить молекулярные механизмы инфламэджинга и определить роль данного феномена в процессе общего старения организма.

В связи с вышеизложенным, тема диссертации В.Р. Родичкиной, посвященная изучению экспрессии сигнальных молекул в клетках эндометрия при их старении *in vitro* для расширения представлений о формировании SASP фенотипа и его роли в механизмах инфламэджинга репродуктивной системы человека является актуальной и своевременной..

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану НИР АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии».

Научная новизна и практическая значимость исследования

Автором впервые проведено сравнительное изучение экспрессии ключевых сигнальных молекул, задействованных в механизмах старения: TGF β , IL-6, IL-8, IL-1 α , p65, MMP3, p16, p53, Ki-67, PCNA, BCL-2, SIRT1,6, TERF-1, CALR в клетках эндометрия в возрастном аспекте и при воздействии генотоксического стресса. При исследовании молекул IL-8, SIRT1,6, Ki-67, CALR в клеточной культуре эндометрия впервые было обнаружено, что при переходе от молодого к старшему репродуктивному возрасту их концентрация статистически значимо уменьшалась. При этом экспрессия молекул IL-1 α , p65, PCNA и TERF-1 статистически значимо повышалась с

возрастом. Концентрация TGF β , IL-6, MMP3, BCL-2 в эндометрии не зависела от возраста. Экспрессия белков p53 и p16 в нормальном эндометрии была незначительна в обеих возрастных группах.

Впервые было обнаружено статистически значимое увеличение экспрессии белков TGF β , IL-6, IL-8, IL-1a, MMP3, p16, p53, p65, BCL-2 и снижение экспрессии белков Ki-67, PCNA, SIRT1,6, TERF-1 в клеточной культуре эндометрия молодого и старшего репродуктивного возраста при воздействии генотоксического стресса.

Впервые было продемонстрировано статистически значимое увеличение экспрессии белков IL-1a и p53 и снижение экспрессии белка TERF-1 в клеточной культуре эндометрия под воздействием генотоксического стресса в группе старшего репродуктивного возраста по сравнению с группой молодого репродуктивного возраста.

Результаты исследований особенностей экспрессии молекул, характерных для фенотипа SASP в клеточной культуре эндометрия существенно дополняют представления о механизмах инфламэйджинга, происходящих в репродуктивной системе в возрастном аспекте.

Исследования ряда молекул, вовлечённых в механизмы старения и инфламэйджинга, позволяют расширить понятие о воспалительном старении и выявить новые сигнальные молекулы, характеризующие данный фенотип клеток.

Верификация новых сигнальных молекул, характеризующих фенотип SASP (которые могут рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней) открывает перспективы для оптимизации и повышения эффективности профилактических и лечебных геропротекторных программ.

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

Создание модели инфламэйджинга и дальнейшие морфофункциональные исследования были проведены на культуре клеток эндометрия, для получения которой использовались образцы эндометрия, полученные в поликлинике ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» путем пайпель-биопсии при проведении врачами-гинекологами обследования, предусмотренного стандартом оказания медицинских услуг для выявления причин бесплодия. Применение ряда самых современных методов молекулярной и клеточной биологии позволили автору получить новые достоверные результаты.

Для достижения поставленной цели и решения задач В.Р. Родичкина использовала иммуноцитохимический и иммунофлуоресцентный методы с последующей морфометрической оценкой данных.

Эти самые современные методы широко используются отечественными и зарубежными исследователями. Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания автором было использовано программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». Оценивали параметр площади экспрессии, анализируя 10 полей зрения при увеличении x200.

По материалам диссертации Родичкиной В.Р. опубликована 21 научная работа: в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерством науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных исследований, 10 тезисов докладов.

Недостатки и спорные положения в работе

Диссертационная работа Валерии Руслановны Родичкиной написана хорошим литературным языком, с интересом читается. Информация, содержащаяся в работе, изложена логично и последовательно, что делает ее восприятие более легким. Текст проиллюстрирован большим количеством репрезентативных, грамотно оформленных графиков и диаграмм, облегчающих представление и понимание численных данных.

Отдельного внимания заслуживают микрофотографии, представленные в работе: все они выполнены в хорошем качестве, информативны и содержательны; подписи к микрофотографиям достаточно подробные. Таким образом, работа выполнена и оформлена на высоком научном и методическом уровне.

Принципиальных замечаний к работе нет. Она продумана, логично выстроена, цель достигнута, задачи решены, получены важные приоритетные научно-практические результаты в области молекулярной биологии старения и геронтологии.

В порядке обсуждения хотелось бы задать диссертанту следующий вопрос: созданная модель инфламэйджинга применима только к клеткам эндометрия или она универсальна?

Рекомендации по использованию результатов диссертации

В диссертационной работе В.Р. Родичкиной получены объективные достоверные данные о новых сигнальных молекулах, характеризующих фенотип SASP (которые могут рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней) и открывающих перспективы для оптимизации и повышения эффективности профилактических и лечебных геропротекторных программ.

Необходимо продолжить исследования в данной области для расширения знаний о влиянии процессов инфламэйджинга на

репродуктивную функцию с целью достижения эффективной регуляции беременности и преодоления снижения фертильности, связанной со старением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Валерии Руслановны Родичкиной: «Секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP): молекулярные механизмы инволюции клеток эндометрия *in vitro*», выполненная под руководством заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора И.М. Кветного и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия, является научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение актуальной научной проблемы в области геронтологии и гериатрии – проведена верификация экспрессии различных сигнальных молекул в клетках эндометрия и изучен их вклад в механизм инфламэйджинга и формирования SASP фенотипа.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала настоящая диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 и п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. №335, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Родичкина Валерия Руслановна заслуживает присуждения ей ученой степени

кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Отзыв утвержден на заседании Центра иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (протокол № 7 от «24» сентября 2020 г).

Директор Центра иммунологии
и молекулярной биомедицины
биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова,
академик РАН

М.А. Пальцев

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.
119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, тел: (495) 939-27-29;
электронный адрес: info@rector.msu.ru; сайт: www.msu.ru

Подпись руки Пальцева М.А.
заверяю
Ведущий специалист по кадрам
биологического факультета МГУ
Иванова С.С.
КАДРОВ