

Отзыв

официального оппонента, заведующего лабораторией общей и перинатальной нейроиммунопатологии, директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, Морозова Сергея Георгиевича на диссертационную работу Плехановой Ольги Сергеевны «Роль урокиназного активатора плазминогена в ремоделировании кровеносных сосудов», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.084.05 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания во многих странах мира, включая Россию, по-прежнему характеризуются высокими показателями смертности населения и утраты трудоспособности. При этом констриктивное ремоделирование, ведущее к сужению просвета кровеносных сосудов и снижению кровотока, является одним из важнейших патогенетических механизмов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Значительные успехи в разработке комплексной профилактики и лечения с использованием усовершенствованных техник эндоваскулярных вмешательств, не привели к требуемому снижению уровня смертности от сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, у определенной категории пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями сохраняется высокий процент повторного стенозирования (рестеноза) сосудов после процедур эндоваскулярной реваскуляризации, ключевым механизмом которого является констриктивное ремоделирование поврежденной сосудистой стенки. В связи с вышеизложенным актуальность изучения механизмов ремоделирования кровеносных сосудов и поиска мишеней для его коррекции, представленных в диссертации Плехановой О.С., не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты исследования оригинальны и отличаются научной новизной. Впервые на модели экспериментального баллонирования *in vivo* получены новые данные о ключевой роли урокиназы в ремоделировании сосудистой стенки после повреждения. Было показано разнонаправленное влияние двух активаторов плазминогена тканевого и урокиназного на процессы ремоделирования стенки артерии, что делает активаторы плазминогена перспективной терапевтической мишенью для

воздействия на процессы ремоделирования. Важный вклад в понимание клеточных механизмов ремоделирования вносят полученные данные о том, что именно урокиназа, а не тканевой активатор плазминогена, стимулирует трансдифференцировку фибробластов адвентиции в миофибробласты. Результаты, полученные О.С. Плехановой, позволяют считать урокиназу ключевым белком-регулятором ремоделирования сосудов. Автором обнаружен новый механизм действия урокиназы – стимуляция образования активных форм кислорода как гладкомышечными клетками, так и фибробластами. Этот механизм приводит в свою очередь к стимуляции деления гладкомышечных клеток, которое является ключевым процессом перестройки и регенерации стенки артерии. К числу новых данных следует отнести обнаруженную стимуляцию протеолитических и провоспалительных каскадов в сосудистой стенке *in vivo* под действием урокиназы.

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

Приведенные в диссертационной работе выводы и рекомендации обоснованы, логично следуют из полученных результатов исследования. В процессе работы были использованы современные адекватные поставленным целям и задачам модели и методики. Обоснованность научных положений подтверждается результатами исследований, выполненных на разных объектах исследования: аутопсийном материале, пациентах со стенозирующим атеросклерозом, лабораторных животных, культурах клеток. В работе использован комплекс современных методов, включая полуколичественную и количественную полимеразную цепную реакцию, метод транскрипционных матриц, комплекс гистологических и иммуногистохимических методов, а также физиологические и клеточно-биологические подходы *in vitro* и *in vivo*.

Достоверность данных подтверждается результатами статистической обработки, проведенной с помощью различных компьютерных программ, требуемых для конкретных объектов исследования. В том числе, для анализа данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, регрессионно-корреляционного анализа, позволившие корректно обосновать основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации. Это подтверждает

достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации соотносятся с поставленной целью, задачами исследования и соответствуют полученным автором результатам.

Работа апробирована на различных уровнях, результаты исследования были представлены на международных и российских симпозиумах. Результаты диссертации соответствуют содержанию публикаций автора, в том числе в статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты диссертационной работы О.С. Плехановой, обладают высокой теоретической и практической значимостью. Они вносят крупный вклад в расширение фундаментальных знаний о механизмах ремоделирования артерий и раскрывают молекулярные механизмы действия активаторов плазминогена в этих процессах. Полученные данные указывают на то, что урокиназа занимает центральное место в регуляции основных процессов ремоделирования артерии и является важнейшим регулятором, опосредующим констриктивное ремоделирование сосудов. При изучении роли разных доменов урокиназы установлена доминирующая роль протеолитических свойств урокиназы для ремоделирования сосудов. Эти данные имеют большую практическую значимость и позволяют использовать протеазную активность урокиназы как мишень для регуляции неблагоприятного ремоделирования, суживающего просвет артерии. Результаты исследования являются высоко востребованными для дальнейшей разработки фармакологических препаратов, предназначенных для контроля неблагоприятной структурной перестройки сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при развитии рестеноза, а также при физиологическом старении и других заболеваниях сосудов.

Рекомендованное определение уровня урокиназы в крови пациентов со стенозирующим атеросклерозом до проведения процедур эндоваскулярной реваскуляризации позволяет выявить пациентов с высоким риском возврата стенокардии и способствует дифференцированному подходу и улучшению качества лечения пациентов.

Материалы исследования внедрены в практику работы Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ; результаты используются в учебном процессе кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Выполненный объем исследования, достоверность результатов, новизна и практическая значимость подтверждают большую ценность диссертационной работы.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Плехановой О.С. построена по традиционному плану и состоит из основных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Объем рукописи составляет 280 страниц. В списке литературы представлен 451 источник. Диссертация хорошо изложена: разделы исследования дополняют друг друга, в изложении присутствует ясная логика.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также представлены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации и внедрении результатов работы в практику. В обзоре литературы; подробно освещены механизмы ремоделирования сосудов, уделено внимание функции и взаимодействиям активатора плазминогена урокиназного типа в клетках сосудов. Рассмотрены подходы к коррекции констриктивного ремоделирования кровеносных сосудов, существующие в мировой литературе.

В главе Материалы и методы подробно описаны примененные в работе методы исследования. Методическое обеспечение соответствует поставленным задачам. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, методы изложены подробно и могут быть легко воспроизведены. Для достижения цели работы были использованы несколько экспериментальных моделей ремоделирования сосудов *in vivo*. В конце главы описаны способы статистической обработки результатов.

В главе 3 излагаются собственные результаты и их обсуждение. В подразделе 3.1 приведено исследование системы урокиназы при патологии у человека, в частности, в аортах при разных типах атеросклеротического поражения. Также изучена предикторная значимость урокиназы и ее ингибитора для возобновления стенокардии после баллонной ангиопластики у пациентов со стенозирующим атеросклерозом. В подразделе 3.2 изучены механизмы участия урокиназы в развитии констриктивного ремоделирования артерий. Представлены данные экспериментов, проведенных на животных и в культуре клеток. Получены оригинальные результаты о трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты. С помощью метода микрочипов получены данные о протеолитических и про-воспалительных каскадах, индуцируемых урокиназой.

В разделе «Обсуждение результатов» проведен анализ собственных результатов и их обсуждение в сопоставлении с результатами исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе. В заключении обобщены основные результаты диссертационного исследования. Выводы обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов работы и заключения. Проведенное исследование позволило автору предложить актуальные практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации соответствуют основным положениям диссертации, обоснованы и четко отражают результаты работы.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

Публикации отражают основные положения диссертации (по теме диссертации опубликовано 30 статей, 1 глава в сборнике и 1 патент на изобретение). Достоверность полученных результатов подтверждается показателями цитируемости публикаций в системах Web of Science и Scopus - 317; по данным РИНЦ количество цитирований - 445, индекс Хирша - 11.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание работы и выводы, представленные в автореферате, соответствуют содержанию и выводам диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по данной диссертационной работе нет. К числу замечаний можно отнести следующее: текст обзора литературы на наш взгляд перегружен узко-специфической терминологией и англицизмами. Из представленных материалов не до конца ясна роль плазмина в процессах ремоделирования артерий, поскольку альфа₂-антиплазмин подавлял рост неоинтимы, также как и тканевой активатор пламиногена, и антитела, нейтрализующие урокиназу, также уменьшали число клеток неоинтимы. Кроме того, более полное изучение роли тканевого активатора пламиногена позволило бы определить его конкретное значение для процессов ремоделирования кровеносных сосудов, хотя автор представил оригинальные данные по сравнению эффектов двух активаторов пламиногена. Указанные замечания не умаляют ценности представленной работы Плехановой О.С.

Заключение

Диссертационная работа Плехановой Ольги Сергеевны «Роль урокиназного активатора пламиногена в ремоделировании кровеносных сосудов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, вносящим крупный вклад в медицинскую науку и предлагающим подход к решению проблемы констриктивного ремоделирования кровеносных сосудов с использованием протеолитической активности урокиназы в качестве терапевтической мишени. Разработка данной темы имеет большое медико-социальное значение и вносит существенный вклад в улучшение качества лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря коррекции одного из ключевых патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование содержания урокиназы в крови пациентов до проведения баллонной ангиопластики для оценки риска возврата стенокардии

способствует развитию дифференцированного подхода к лечению больных со стенозирующим атеросклерозом сосудов и улучшению качества оказания медицинской помощи.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Плехановой Ольги Сергеевны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

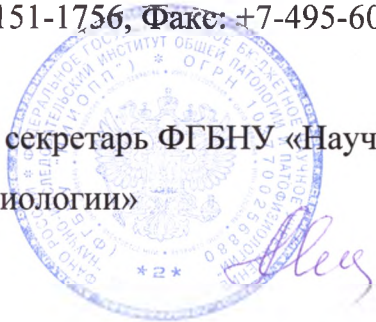
Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», зав. лабораторией общей и перинатальной нейроиммунопатологии,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук (03.00.04 – биохимия),
профессор,

Морозов Сергей Георгиевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125315, Москва, ул Балтийская, д.8, Телефон: +7-499-151-1756, Факс: +7-495-601-2366, E-mail общий: niiorp@mail.ru

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

к.м.н.



Л.Н. Скуратовская

« 15 » сентябрь 2017 г.