

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ пульмонологии» ФМБА России, доктора медицинских наук, профессора Соодаевой Светланы Келдибековны на диссертацию 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

Диссертационная работа Плехановой Ольги Сергеевны посвящена исследованию роли урокиназного активатора плазминогена (урокиназы) в регуляции процессов структурной перестройки артерий, сопровождающих многие сердечно-сосудистые заболевания. Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, так как сохраняется проблема высокой смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, и изучение механизмов ремоделирования сосудов необходимо для разработки подходов к предотвращению неблагоприятной перестройки сосудистой стенки и выявлению эффективных мишеней для воздействий.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Работа вносит значительный вклад в расширение фундаментальных знаний о механизмах ремоделирования артерий и способствует пониманию роли активаторов плазминогена в этих процессах. Использование различных экспериментальных подходов и моделей позволило получить свидетельства того, что урокиназа является многофункциональным регулятором процессов перестройки сосудистой стенки, определяющим констриктивное неблагоприятное ремоделирование артерий.

Обнаружена связь между содержанием урокиназы и частотой возобновления стенокардии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом после баллонной ангиопластики. При изучении функций урокиназы в сосуде впервые определена доменная специфичность ее эффектов, а также сопоставлены роли урокиназного и тканевого активаторов плазминогена в процессах перестройки сосудистой стенки. На двух животных моделях установлены различия в экспрессии эндогенных белков при ремоделировании артерий. Кроме того, обнаружены различия в экспрессии генов под влиянием локального повышения содержания двух активаторов плазминогена при повреждении артерии *in vivo*. Исследованы различные эффекты и мишени, которые опосредуют влияние урокиназы на процессы пролиферации, миграции, фенотипической модуляции клеток. Выявлен новый АФК – зависимый механизм стимуляции пролиферации клеток сосудистой стенки под действием урокиназы. Протеолитическая активность урокиназы определяет развитие неблагоприятной структурной перестройки сосудистой стенки. Это позволило автору обоснованно предложить урокиназу как перспективную мишень для фармакологической коррекции.

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

Обоснованность полученных результатов подтверждается содержанием публикаций О.С. Плехановой в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также входящих в системы Web of Science и Scopus. Результаты работы неоднократно обсуждались на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Достоверность данных, полученных О.С. Плехановой, достигнута путем применения самых современных методов и методик проведения исследований, корректной статистической обработкой полученных результатов. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и логически вытекают из полученных автором результатов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные данные вносят крупный вклад в систему современных знаний о механизмах перестройки сосудистой стенки. Результаты диссертационного исследования безусловно важны для практической медицины, так как понимание механизмов, регулирующих ремоделирование сосудов, создает фундаментальную основу для разработки новых подходов к его коррекции.

Научная и практическая значимость исследования подтверждены внедрением результатов 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».

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация О.С. Плехановой изложена на 280 страницах машинописного текста и построена по традиционной схеме. Работа состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты» и их обсуждение, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы».

Во введении изложены актуальность выполненного исследования, новизна, научная и практическая значимость работы, далее следуют цель и поставленные в работе конкретные задачи.

Обзор литературы хорошо написан, позволяет разобраться в проблеме ремоделирования сосудов, детально рассматривает основные процессы перестройки сосудистой стенки, структуру и функции активаторов

плазминогена, критически освещает состояние вопроса в мировой литературе и существующие проблемы.

Глава "Материалы и Методы" содержит подробное описание методик, использованных в работе. Многообразие подходов и методов, освоенных автором при выполнении исследования, производит хорошее впечатление. Особое внимание привлекают разнообразные методы статистической обработки данных, подобранные в соответствии с задачами.

В главе "Результаты" собственные данные автора логично структурированы, хорошо представлены и проиллюстрированы. В первом подразделе рассмотрены изменения содержания компонентов урокиназной системы в стенке аорты и в образцах периферической крови при атеросклеротическом поражении сосудов человека. Во втором разделе представлены полученные данные о роли активаторов плазминогена в процессах ремоделирования сосудов. Особую ценность полученным данным добавляет то, что изучение свойств белка, участвующего в развитии заболеваний у человека, проводилось не только на культурах клеток, но и *in vivo* на животных моделях.

Заключение диссертации подводит итог этой многоплановой работы. Сформулированы выводы, которые полностью отражают содержание работы и соответствуют задачам исследования. В списке цитируемой литературы приведено достаточное количество источников (всего 451).

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

По теме диссертации опубликовано достаточное количество статей, в том числе в российских журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России - 17, также 13 статей в зарубежных журналах, 1 глава в сборнике трудов, 1 патент. Публикации Плехановой О.С. полностью отражают основные результаты диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере соответствует содержанию работы, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Замечания по диссертационной работе

1. В обзоре литературы следовало бы увеличить объем информации об особенностях оксидативного метаболизма при ремоделировании сосудов.
2. В экспериментальной части желательно более детально представить данные подраздела 3.2.10, посвященные новым редокс-зависимым механизмам урокиназы.
3. Автору следовало бы более наглядно представить иллюстративный материал (разделив некоторые рисунки)
4. В разделе «Заключение» недостаточно весомо сформулирована значимость выполненного исследования.

Замечания не снижают общей высокой оценки диссертационного исследования О.С. Плехановой.

Заключение

Диссертационная работа О.С. Плехановой «Роль урокиназного активатора плазминогена в ремоделировании кровеносных сосудов» представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование и вносит крупный вклад в биомедицинскую науку, проясняя процессы ремоделирования кровеносных сосудов и роль в них урокиназы. В диссертации предложено решение проблемы неблагоприятного ремоделирования сосудов с помощью локального ингибирования протеолитической активности урокиназы. Также предложено использование уровня урокиназы крови в качестве предиктора возобновления стенокардии после баллонной ангиопластики, что способствует развитию дифференцированного подхода к лечению пациентов и лучшей оценке риска эндоваскулярных процедур. Данное исследование имеет большое медико-

социальное значение и вносит существенный вклад в развитие новых подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Плехановой Ольги Сергеевны полностью соответствует 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:

заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики
Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ
пульмонологии» ФМБА России,

д.м.н. (03.01.04 – биохимия),

профессор

С.К. Соодаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ пульмонологии»
ФМБА России, Москва, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28
Телефон 8 (495) 395-63-93, pulmo_fmba@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора С.К.Соодаевой заверяю:

Заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ
пульмонологии» ФМБА России

д.м.н. профессор РАН



К.А.Зыков

« 11 » октября 2017 г.