

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной и
аналитической работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской

Федерации
доктор медицинских наук, доцент,

А.В. Концевая

«31» марта 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Сухорукова Василия Николаевича «Взаимодействие проатерогенных дегликозилированных липопропротеидов с макрофагами», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования. Связь с планом научных исследований

Диссертационная работа Сухорукова В.Н. посвящена актуальной проблеме – выяснению роли липопропротеидов высокой и низкой плотности в патофизиологии атеросклероза. Актуальность данного исследования обусловлена тем, что атеросклероз является распространенной патологией, лежащей в основе таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, болезни периферических сосудов и нарушения мозгового кровообращения. В инициации атеросклероза ключевую роль играет взаимодействие клеток сосудистой стенки с модифицированными липопропротеидами низкой плотности (ЛНП), ведущее к накоплению внутриклеточных липидов с образованием пенистых клеток, а также ответ врожденного иммунитета.

Изучение свойства модифицированных липопротеидов и их взаимодействие с макрофагами является актуальным и перспективным направлением в патофизиологии атеросклероза.

Результаты и выводы диссертации вносят значимый вклад в понимание молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия десиалированных липопротеидов высокой и низкой плотности с человеческими макрофагами.

Диссертационная работа Сухорукова В.Н. на тему «Взаимодействие проатерогенных дегликозилированных липопротеидов с макрофагами», выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Содержание работы соответствует код специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

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

Научная новизна кандидатской диссертации заключается в анализе гликанового профиля нативных и десиалированных липопротеидов высокой (ЛВП) и низкой плотности, а также в выяснении молекулярно-клеточных механизмов при взаимодействии модифицированных липопротеидов с макрофагами. При анализе профиля активации сигнальных путей в макрофагах при взаимодействии с ЛНП из крови больных и *in vitro* модифицированными ЛНП было установлено, что десиалирование ЛНП *in vivo* может являться основным путем модификации ЛНП в крови. Десиалирование, в свою очередь, приводит к полному исчезновению сиалированных гликанов с поверхности липопротеидов. В результате, утратившие сиалированные гликаны ЛНП и ЛВП проявляют атерогенные свойства, наблюдаемые в условиях клеточной модели накопления холестерина. Кроме того, была установлена регуляторная роль для генов LDLR и INSIG1, участвующих в оттоке холестерина из макрофагом, а также для 5 генов (PERK, IL15, IL7, IL7R и ANXA1), участвующих в накоплении внутриклеточного холестерина.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Фундаментальные данные, полученные в результате проведенных исследований, позволили расширить представления о молекулярно-клеточных механизмах патогенеза атеросклероза. Выявление генов регуляторов накопления внутриклеточного холестерина, связанных с иммунным ответом и воспалением, выступает возможным доказательством того, что провоспалительный ответ макрофагов может являться ключевым событием, ведущим к образованию пенистых клеток. Предполагается следующая цепь событий в рамках данного предположения: десиалированные ЛНП в крови спонтанно образуют агрегаты; агрегаты ЛНП активируют фагоцитоз, что, в свою очередь, приводит к стимуляции клеточного провоспалительного ответа, который приводит к накоплению внутриклеточного холестерина. Таким образом, провоспалительный ответ макрофагов на модифицированные ЛНП может являться причиной образования пенистых клеток.

Выявленная корреляция между гликановым составом и функциями липопротеидов представляют несомненную научную значимость для развития научного направления исследований гликомики липопротеидов. Отсутствие сиалированных гликанов в составе липопротеидов может вызывать их проатерогенную модификацию. Таким образом, сиалирование гликанов являются ключевым фактором, определяющим атерогенные свойства ЛНП и ЛВП. Определение гликанового состава липопротеидов может быть использовано в клинической практике для характеристики степени десиалирования циркулирующих липопротеидов и, соответственно, их атерогенного потенциала, которые могут являться биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы диссертационной работы В.Н. Сухорукова представляют интерес для научных учреждений, в которых ведутся исследования патогенетических механизмов атерогенеза, а также разрабатываются новые методы диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Работа содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, включающий работы на русском и иностранных языках. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и содержит 16 рисунков и 18 таблиц.

Во введении автор четко обозначает актуальность проблемы и формирует цели и задачи исследования. Обзор литературы, посвящен анализу литературных данных о атерогенных ЛНП и механизмах атерогенеза. Обзор написан квалифицированно и свидетельствует о знании автором исследуемой проблемы и смежных областей.

Глава “Материалы и методы” отражает высокий методический уровень диссертации, в ней подробно и грамотно описаны, использованные автором методы.

Глава “Результаты” разделены на подразделы, в которых изложены результаты отдельных этапов работы. Сами результаты изложены четко, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами и активно обсуждаются автором в главе «Обсуждение». Достоверность результатов не вызывает сомнений. Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам и полученным результатам. Диссертация написана хорошим языком, научным стилем, текст тщательно выверен – количество опечаток и стилистических неточностей минимальное.

Таким образом, диссертационная работа Сухорукова В.Н. является законченным трудом, в которой достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Название диссертации полностью соответствует содержанию работы.

Автореферат соответствует требованиям по его оформлению, отражает наиболее важные положения диссертации, дает информацию обо всех этапах выполненной работы, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

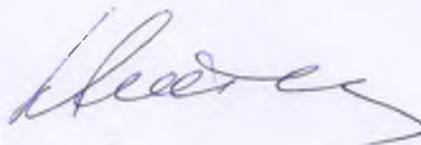
Заключение

Диссертация Сухорукова Василия Николаевича по теме «Взаимодействие проатерогенных дегликозилированных липопротеидов с макрофагами», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи изучения молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия дегликозилированных липопротеидов с человеческими макрофагами.

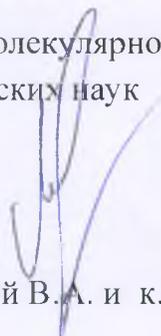
Диссертационная работа соответствует пунктам 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а ее автор, Сухоруков Василий Николаевич, заслуживает присуждения степени кандидата биологических работ по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании отдела изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, протокол №2 от 31 марта 2022 г.

Руководитель отдела изучения биохимических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, доктор биологических наук, профессор
Метельская Виктория Алексеевна



Руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кандидат медицинских наук
Мешков Алексей Николаевич



31 марта 2022 года

Подпись д.б.н., профессора Метельской В.А. и к.м.н. Мешкова А.Н. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук



Ноддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)
101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3. Телефон: +7 (495) 790-71-72. Адрес электронной почты: gnicpm@gnicpm.ru. Сайт: <https://gnicpm.ru>