

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук Адашевой Дарьи Алексеевны на тему: “Роль протеазы PAPP-A в сердечной ткани в норме и при гипертрофии” по специальности 1.5.4. Биохимия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности в современном мире. В этой связи исследование молекулярных механизмов развития ССЗ, поиск и идентификация биомаркёров, отражающих патологические состояния, в том числе сердечной недостаточности с гипертрофией миокарда, представляются актуальными задачами как с фундаментальной, так и с прикладной биомедицинской точек зрения.

Работа Д.А. Адашевой посвящена изучению роли матриксной металлопротеазы PAPP-A в сердечной ткани в норме и при гипертрофии. Автор оценивает активность PAPP-A на нескольких клеточных моделях кардиомиоцитов: первичных культурах кардиомиоцитов из неонатальных или взрослых крыс и культуре кардиомиоцитов, полученной из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. Автор приводит характеристику культур и использует их для моделирования гипертрофии с использованием эндотелина-1 или норадреналина *in vitro*. Работа продолжена на уровне *in vivo*, где у взрослых крыс индуцировали гипертрофию миокарда как следствие монокроталин-зависимой лёгочной гипертензии.

С помощью современных биохимических методов автор показывает, что в норме PAPP-A расщепляет IGFBP-4 (белок-4, связывающий инсулиноподобный фактор роста, IGF) в кардиомиоцитах как на поверхности клеток, так и в активной форме высвобождается во внеклеточное пространство. Д.А. Адашева показывает, что протеолиз IGFBP-4 под действием PAPP-A усиливается при гипертрофии. Полученные данные указывают на важную роль металлопротеазы PAPP-A и её протеолитической

активности в поддержании нормальной работы миокарда и при гипертрофическом состоянии. В работе выдвинуто предположение о двойной роли PAPP-A при гипертрофии: с одной стороны усиление протеолиза IGFBP-4 и, как следствие, высвобождение IGF может являться компенсаторным механизмом для снижения негативных эффектов гипертрофии, а с другой стороны может, напротив, усиливать гипертрофические изменения.

Автореферат построен по классическому плану, имеет логичную структуру, текст сопровождается информативными рисунками. Спектр использованных методов соответствует поставленным целям и задачам. Выводы, сделанные в ходе исследования, соответствуют полученным результатам, статистическая достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Результаты работы опубликованы в трёх статьях, индексируемых в Scopus и Web of Science.

В качестве замечаний можно отметить следующее:

- 1) Для оценки активности PAPP-A в работе использованы рекомбинантные IGFBP-4 и IGF-II. Поскольку в автореферате это отдельно не оговаривается, возникает вопрос о структурном и функциональном соответствии рекомбинантных белков, так как их способность формировать комплекс, прочность и структурные особенности этого комплекса и, соответственно, подверженность протеолитической деградации могут отличаться от свойств белков тканевого происхождения.
- 2) В двух местах в автореферате сбиты ссылки на рисунки, по-видимому, в процессе подготовки автореферата и форматирования. Так, на стр. 15 приведена ссылка на рис. 5 вместо рис. 4, а на стр. 22 приведена ссылка на рис. 12 вместо указания рис. 11.

Высказанные замечания не имеют принципиального характера, являются фактически замечаниями по форме, а не по содержанию, и нисколько не умаляют ценности и значимости работы.

Работа Адашевой Д.А. отвечает требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Старший научный сотрудник лаборатории клеточной подвижности
Института экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ
кандидат биологических наук (специальность 03.01.04 – «Биохимия»),

Хапчаев Аскер Юсуфович

10.03.2025 г.

Адрес организации: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

Телефон: 8-495-414-67-13

E-mail: AYKhapchaev@cardio.ru

Подпись А.Ю. Хапчаева заверяю

Ученый секретарь Института экспериментальной кардиологии
им. акад. В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ

Плеханова Ольга Сергеевна

10.03.2025 г.