

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 12 апреля

2023 года № 7

О присуждении Гилевой Ольге Георгиевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) принята к защите 25 января 2023 года (протокол заседания № 4) диссертационным советом 24.1.218.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, город Уфа, Проспект Октября, 71, лит. 1Е; сайт организации: <http://ufaras.ru/>). Создание диссертационного совета утверждено приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 271/нк от 13 ноября 2018 года (частичные изменения от 30 октября 2020 года № 661/нк, 03 июня 2021 года № 561/нк, 25 января 2022 года № 75/нк, 22 марта 2022 года №257/нк, 14 февраля 2023 года №216/нк).

Текст диссертации размещен на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук 11 января 2023 года (<http://ufaras.ru>)

Соискатель Гилева Ольга Георгиевна 24 ноября 1981 года рождения, в 2003 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Удмуртский государственный университет», по специальности Биохимия (диплом ВСА 0029014).

В период подготовки диссертации с 01.09.2018 по 31.08.2022 годы соискатель Гилева Ольга Георгиевна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 30.06.01 - Фундаментальная медицина, специальность Биохимия. Диплом об окончании аспирантуры №101831 0330679 (рег. № 86) от 15.06.2022 и справка об обучении № 18/22-АС-23 от 10 ноября 2022 года и сведения о сданных кандидатских экзаменах по дисциплинам «Иностранный язык (английский)», «История и философия науки», по специальности «Биохимия» прилагаются к личному делу.

С августа 2021 года по настоящее время Гилева Ольга Георгиевна работает в должности заведующей клинико-диагностической лабораторией и ассистента кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Бутолин Евгений Германович, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты

Данилова Ирина Георгиевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук;

Камилов Феликс Хусаинович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

дали положительные отзывы на диссертацию (отзывы прилагаются).

Официальный оппонент, доктор биологических наук Данилова Ирина Георгиевна в своем положительном отзыве, отмечая актуальность, новизну, научную и практическую значимость работы, озвучила следующие вопросы:

1. Могли бы Вы пояснить выбор препарата сулодексид с точки зрения того, каким именно образом он регулирует содержание белков фибронектина и ламинина, каков молекулярный механизм его действия? Есть ли в мире аналоги подобного препарата? Видите ли Вы в нем фармакологические перспективы?
2. В силу каких причин Вы не использовали препарат сулодексид при сочетанном воздействии метаболического синдрома и

иммобилизационного стресса? 3. Как Вы считаете, подтверждают ли Ваши данные гипотезу о том, что стрессорное воздействие усиливает тяжесть течения метаболического синдрома?

Официальный оппонент, доктор медицинских наук Камиллов Феликс Хусаинович в своем положительном отзыве, отмечая новизну и практическую значимость работы, озвучил следующие замечания и вопросы: 1. Плазменная и клеточная изоформы фибронектина, которые имеют определенные структурные отличия, играют отличающиеся биологические роли. Насколько определение плазменного фибронектина отражает изменения клеточной изоформы этого белка? 2. Были ли выявлены корреляционные взаимосвязи содержания фибронектина и ламинина в крови с показателями метаболизма углеводов и липидов, содержанием инсулина и выраженности инсулинорезистентности при экспериментальном метаболическом синдроме? 3. Сулодексид представляет собой высокоочищенную смесь гепарина с дерматансульфатом. Вы в эксперименте вводили препарат подкожно ежедневно в течение 35 суток в дозе 8,5ЛЕ/кг массы животного. Чем объясняется выбранная доза и длительность введения препарата? 4. Каков вероятный механизм действия сулодексида на уровень основных адгезивных белков межклеточного вещества соединительной ткани – фибронектина и ламинина при экспериментальном метаболическом синдроме?

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны на тему «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Бутолина Евгения Германовича, в которой представлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное фундаментальное и прикладное значение в области изучения метаболизма межклеточного матрикса соединительной ткани.

Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны отвечает критериям п. 9, 10,11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Гилева Ольга Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Соискатель Гилева Ольга Георгиевна дала исчерпывающие ответы на вопросы д.б.н Даниловой Ирины Георгиевны и д.м.н. Камилова Феликса Хусаиновича, которые полностью удовлетворили оппонентов. При ответе на вопросы оппонента д.б.н. Даниловой Ирины Георгиевны Гилева Ольга Георгиевна указала на то, что: 1. Выбор препарата сулодексид был обусловлен его липолитическим и ангиопротективным действием. Согласно данным литературы, сулодексид увеличивает активность липопротеинлипазы, нормализует плотность отрицательного заряда в сосудистой эндотелии и восстанавливает структурную целостность межклеточного матрикса, тем самым снижая содержание показателей липидного и углеводного обмена и уровень фибронектина и ламинина в крови крыс, повышенных на фоне экспериментального метаболического синдрома. Аналогом сулодексида (Вессел Дуэ Ф, Италия) в России является препарат «Ангиофлюкс» (ООО «Фармамос», г. Москва). На данный момент сулодексид используется в лечении сахарного диабета и метаболического синдрома. В перспективе возможно назначение препарата для лечения атеросклероза, в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и при нарушении сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза. 2. Ранее в экспериментальных исследованиях (Перминова О.В., 2006г.) было показано благоприятное влияние сулодексида на содержание биополимеров внеклеточного матрикса при иммобилизационном стрессе у крыс. В нашем исследовании мы наблюдали нормализацию уровня фибронектина и ламинина, повышенных на фоне метаболического синдрома в эксперименте.

В связи с чем, можем предположить об эффективном действии сулодексида на снижение содержания фибронектина и ламинина при сочетании метаболического синдрома и иммобилизационного стресса. 3. По результатам нашего исследования, повышение уровня фибронектина и ламинина более выражено при сочетании экспериментального метаболического синдрома с иммобилизационным стрессом, чем при «изолированном» метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе. Это может быть обусловлено развитием окислительного стресса и воспалительной реакции на фоне изменений в липидном и углеводном метаболизме, которые усиливаются в ответ на катаболическое действие кортикостерона и катехоламинов на фоне стрессовой реакции, приводящее к еще более выраженным деструктивным изменениям, в том числе в межклеточном матриксе соединительной ткани.

В ответе Гилевой Ольги Георгиевны д.м.н. Камилову Феликсу Хусаиновичу прозвучало, что: 1. По данным литературы, плазменный и клеточный фибронектин имеют общую структурную организацию и иммунологическую идентичность. Различие заключается в структуре 3 домена и в содержании фукозы, определяющее количество изоформ фибронектина. Дополнительно, плазменный фибронектин, являясь белком острой фазы, обладает опсонической и защитной активностью. Активация как плазменного, так и клеточного фибронектина при возникновении метаболических аномалий направлена на сборку внеклеточного матрикса путем инициации фибробластов провоспалительными цитокинами. Связи с этим, учитывая участие как плазменной, так и клеточной изоформы фибронектина в репарации структурного повреждения, можем соотнести изменение клеточного фибронектина на основании определения плазменного. 2. В ходе исследования была выявлена прямая корреляция между содержанием фибронектина и холестерина, фибронектина и индексом CARO при фруктозообогащенной диете; обратная - между уровнем фибронектина и липопротеинов высокой плотности при фруктозообогащенной диете, фибронектина и кортикостерона при иммобилизационном стрессе. Прямая

корреляционная зависимость: между содержанием ламинина и триглицеридов, аланинаминотрансферазы, индексом НОМА при высокожировой диете. Обозначенные зависимости подтверждают негативное влияние высокожирового и фруктозообогатенного питания, а также стрессовой реакции на содержание фибронектина и ламинина. 3. Выбранная доза и длительность введения сулодексида определялись как инструкцией к препарату в расчете на массу тела, так и ранее полученными экспериментальными данными (Перминова О.В., 2006), свидетельствующими об эффективности препарата в обозначенных условиях. 4. Снижение уровней фибронектина и ламинина, повышенных при экспериментальном метаболическом синдроме, на фоне введения сулодексида может быть обусловлено липолитическими и ангиопротективными свойствами препарата, нормализующими как липидный обмен, так и структурную и функциональную целостность сосудистого эндотелия и межклеточного матрикса. Гиполипидемический механизм действия сулодексида, по данным литературы, заключается в повышении активности липопротеинлипазы, расщепляющей триглицериды, входящие в состав липопротеинов низкой плотности. Ангиопротективное действие препарата связано с активацией синтеза оксида азота, основного антиоксиданта в крови, высокой сорбцией к сосудистому эндотелию и способностью проникать в субэндотелиальный межклеточный матрикс.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном профессором кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук Акбашевой Ольгой

Евгеньевной, и утвержденным доктором медицинских наук, ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Куликовым Евгением Сергеевичем, указала, что результаты диссертационного исследования расширяют фундаментальные представления о метаболизме неколлагеновых белков внеклеточного матрикса и могут быть основанием для проведения трансляционных исследований по оценке диагностической и прогностической значимости фибронектина сыворотки крови при метаболически здоровом ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа. В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы и в качестве вопросов отмечены следующие: 1. Почему при метаболическом синдроме у крыс не увеличивался вес? Насколько корректно говорить о формировании метаболического синдрома? 2. Почему иммобилизационный стресс не сопровождался увеличением концентрации глюкозы в сыворотке крови экспериментальных животных, в то время как индекс инсулинорезистентности НОМА-IR возрастал? 3. Возрастание в крови животных содержания фибронектина и ламинина Вы связываете с повышением их синтеза/распада в печени. Какова причинно-следственная связь адгезивных белков с гипергликемией, триглицеридемией и/или увеличением кортикостерона? 4. Фибронектин в ткани печени синтезируется гепатоцитами и печеночными синусоидальными эндотелиальными клетками. В вашем эксперименте какие клетки "ответственны" за увеличение фибронектина в сыворотке крови? 5. Содержание фибронектина и ламинина в печени были представлены в расчете на 100 мг ткани, в то время как следовало бы учесть концентрацию белка в ткани. Как меняется белоксинтезирующая функция печени в ваших экспериментах?

Отвечая на вопросы ведущей организации, Гилева О.Г. отметила, что 1. Учитывая отсутствие унифицированных критериев диагностики метаболического синдрома для крыс и руководствуясь обозначенными для

человека, к которым, согласно данным медицинских сообществ, относят два из любых: гипергликемия, дислипидемия, ожирение, гипертензия, но с обязательным присутствием инсулинорезистентности; можно говорить о формировании метаболического синдрома на основании гипергликемии, дислипидемии и инсулинорезистентности в нашем эксперименте. 2. Вероятно, рассматриваемые временные диапазоны соответствовали периоду адаптации к стрессу, в котором, согласно данным литературы, гипергликемия может не отмечаться. Возрастание индекса инсулинорезистентности НОМА-IR наблюдалось при сочетании иммобилизационного стресса с высокожировой диетой и может быть обусловлено таким этиологическим фактором как высокожировое питание. 3. Гипергликемия и гипертриглицеридемия на фоне фруктозообогатленного и высокожирового питания, вероятно, инициируют формирование оксидативного стресса с развитием воспалительной реакции, катаболизма внеклеточного матрикса и последующей пролиферацией фибробластов с усилением их синтетической активности, что могло быть причиной повышения фибронектина и ламинина в крови и ткани печени крыс. Кроме этого, учитывая, что кортикостерон угнетает биосинтетическую активность фибробластов (Хисматуллина З.Н., 2012г.), повышения уровней фибронектина и ламинина в крови крыс при «изолированной» иммобилизации не отмечалось за исключением ткани печени, где активировался синтез фибронектина, вероятно, в результате цитолиза гепатоцитов на 35-й день опыта. 4. В условиях патологии, обусловленной потреблением фруктозообогатленного и высокожирового питания, фибронектин появляется в сыворотке крови при катаболизме межклеточного матрикса. Вместе с тем, на фоне изменений в липидном и углеводном обмене при изучаемых видах питания возможно усиление пролиферативной и синтетической активности фибробластов с увеличением синтеза компонентов межклеточного матрикса, включая фибронектин. 5. При изучении содержания белка в тканях возможен расчет его количества как на массу общего белка, так и на массу ткани. Расчет на массу белка проводится в случаях необходимости оценки, например,

ферментативной активности, либо содержания белка в абсолютных значениях или в долях по отношению к общему. В нашем исследовании мы определяли динамику изменения двух отдельных белков – фибронектина и ламинина - в изучаемых условиях и относительно контроля, в задачи исследования не входило оценить белоксинтезирующую функцию печени и долю синтезируемых белков печени в 100 мг ткани, учитывая, что часть образованных белков выходит в кровяное русло после их синтеза, что не полностью отражает ее белоксинтезирующую функцию.

В заключении отмечается, что диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологической науки. В частности, получены новые сведения о взаимосвязи неколлагеновых адгезивных белков внеклеточного матрикса с биохимическими процессами органов и тканей организма. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9-11,13,14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Гилева Ольга Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 17 февраля 2023 г.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, из которых 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ, в том числе 3 статьи, индексируемых в международных базах Web of Science и

Scopus. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени кандидата наук работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Публикации посвящены изучению липидного и углеводного метаболизма, изменениям в содержании фибронектина и ламинина при экспериментальном метаболическом синдроме, иммобилизационном стрессе, в условиях коррекции препаратом сулодексид.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Оксюзян А.В. Влияние высокофруктозной диеты на уровень фибронектина в сыворотке крови крыс // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, №2. – С. 46-51. (ВАК, Scopus)
2. **Гилева О.Г.** Биохимические маркеры повреждения печени при фруктозоиндуцированной диете у крыс // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т.23, №9. – С. 53-58. (ВАК)
3. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Терещенко М.В. Содержание ламинина в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты при коррекции сулодексидом // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 21-27. (ВАК, Scopus, Web of Science)
4. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №1. – С. 47-52. (ВАК, Scopus)

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва:

1. Отзыв доктора биологических наук, профессора кафедры иммунологии и клеточной биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет» **Меньшикова Игоря Викторовича**. Отзыв положительный, с замечанием относительно толщины линий в рисунках и некоторых стилистических ошибок.

2. Отзыв доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Мустафина Ильшата Ганиевича**. Отзыв положительный, без замечаний.

3. Отзыв доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Терехиной Натальи Александровны**. Отзыв положительный, с двумя вопросами: 1) Почему на 60 день в крови крыс при высокожировой диете одновременно с ростом уровня холестерина снизилось содержание липопротеинов низкой плотности? 2) Почему при фруктозообогащенной диете к 60 дню повышается в крови уровень липопротеинов низкой плотности и снижается содержание липопротеинов высокой плотности?

4. Отзыв доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» **Цейликмана Вадима Эдуардовича**. Отзыв положительный, без замечаний.

Соискатель Гилева Ольга Георгиевны ответила на все замечания, указанные в отзывах на автореферат диссертации. Отвечая на вопросы д.м.н. Терехиной Натальи Александровны Гилева Ольга Георгиевна отметила, что 1. На 60-й день высокожировой диеты наблюдалось увеличение уровня холестерина общего за счет его содержания как в составе липопротеинов высокой плотности, содержание которых увеличивалось к 60-му дню, так и

вероятно, в составе липопротеинов очень низкой плотности. Последние, в последующем, под действием липопротеинлипазы превращались в липопротеины низкой плотности, уровень которых постепенно снижался на 60-й день опыта в связи с отменой высокожировой диеты. 2. Повышение липопротеинов низкой плотности на 60-й день фруктозообогащенной диеты может быть обусловлено продолжительной циркуляцией в крови данных липидных комплексов, способствующих элиминации излишка липидов из печени, даже после прекращения поступления фруктозы. В связи с отменой диеты не было необходимости в компенсаторном увеличении липопротеинов высокой плотности.

Во всех отзывах на автореферат отмечается, что работа Гилевой Ольги Георгиевны является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологической науки. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном и методическом уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. Во всех отзывах указано, что диссертационная работа отвечает критериям п. 9, 10, 11, 13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Гилева Ольга Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) (отзывы прилагаются).

Выбор официальных оппонентов обосновывается следующим:

Данилова Ирина Георгиевна – доктор биологических наук (03.00.13 – физиология (биологические науки)), заведующая лабораторией морфологии и биохимии, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии

Уральского отделения Российской академии наук, является высококвалифицированным специалистом в области изучения экспериментального сахарного диабета и инсулинорезистентности, автором статей, связанных с моделированием сахарного диабета, изучением обменных нарушений в крови, ткани печени, формированием инсулинорезистентности на его основе, что предполагает возможность всестороннего анализа оппонируемой работы.

Камилов Феликс Хусаинович – доктор медицинских наук (03.01.04 - Биохимия), профессор кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является высококвалифицированным специалистом в области изучения метаболических процессов соединительной ткани и межклеточного матрикса, автором научных статей, посвященных изучению минеральных и органических компонентов, в том числе коллагеновых и неколлагеновых белков соединительной ткани.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие быть оппонентами диссертационной работы Гилевой Ольги Георгиевны.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводят научные исследования по направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования в области диет-индуцированного экспериментального метаболического синдрома. Результаты работ сотрудников данного учреждения широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложены экспериментальные модели метаболического синдрома на основе фруктозообогащенной и высокожировой диет;

показано, что экспериментальный метаболический синдром на основе фруктозообогащенной и высокожировой диет и в сочетании с иммобилизационным стрессом приводит к возрастанию уровня фибронектина и ламинина в крови и ткани печени крыс;

отмечено, что «изолированная» иммобилизация приводит к повышению уровня фибронектина в ткани печени крыс, концентрация ламинина не изменяется;

представлены сведения о формировании изменений в липидном и углеводном метаболизме, инсулинорезистентности в условиях экспериментального метаболического синдрома на основе фруктозообогащенной и высокожировой диет;

доказано, что препарат сулодексид нормализует содержание фибронектина и ламинина в крови крыс, измененных на фоне экспериментального метаболического синдрома.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о влиянии экспериментального метаболического синдрома на основе фруктозообогащенной и высокожировой диет, иммобилизационного стресса и его сочетания с изучаемыми диетами на уровень фибронектина и ламинина в крови и ткани печени крыс;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных биохимических, иммуноферментных и статистических методов анализа;

изложены результаты, которые углубляют и расширяют представления о неколлагеновых белках межклеточного матрикса соединительной ткани;

раскрыто влияние высококалорийных диет, иммобилизационного стресса на содержание фибронектина и ламинина в крови и ткани печени крыс;

выявлены изменения в содержании фибронектина и ламинина при фруктозообогащенной, высокожировой диетах, иммобилизационном стрессе и его сочетании с изучаемыми диетами; показано благоприятное влияние сулодексида на уровень фибронектина и ламинина в эксперименте.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны новые подходы для изучения метаболизма белков межклеточного матрикса соединительной ткани;

показано влияние метаболического синдрома на уровень фибронектина и ламинина в крови и ткани печени в эксперименте;

определена перспективность использования результатов исследования при разработке диагностических методов в оценке развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени;

представлены: методы и результаты проведения биохимического, иммуноферментного анализа, характеристика исследуемой выборки животных, результаты статистической обработки полученных данных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ – достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследования на достаточном для поставленных задач количестве экспериментальных животных, включающем 240 особей белых крыс. Экспериментальная работа выполнена на сертифицированном лабораторном оборудовании с применением комплекса современных биохимических, иммуноферментных, сертифицированных

реактивов и тест-систем, статистических методов анализа. Наблюдаемая воспроизводимость данных исследования и сопоставимые с другими авторами результаты указывают на правильность сформулированных выводов, результаты опубликованы в ведущих научных изданиях;

теория работы основана на анализе существенного объема научной литературы по изучаемой тематике работы, на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по изучению метаболизма биополимеров соединительной ткани и экспериментальному моделированию метаболического синдрома, в частности, в отношении неколлагеновых белков - фибронектина и ламинина;

использованы современные данные научно-исследовательских работ, связанные с темой диссертации и опубликованные в рецензируемых научных изданиях; помимо этого, информация баз данных в качестве сравнения результатов исследования с полученными данными в предшествующих исследовательских работах;

установлена сопоставимость полученных результатов настоящего исследования с данными, опубликованными в более ранних работах зарубежных и отечественных научных авторов. Вместе с тем, полученные в проведенном исследовании результаты отличаются существенной научной новизной;

использованы современные методы лабораторных исследований, а также методы статистической обработки результатов. Для интерпретации результатов привлечены сведения из многих литературных источников.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии в выполнении всех этапов исследования. Формулировка научной проблемы и основной идеи, планирование научного исследования осуществлялись совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук,

профессором Е.Г. Бутолиным. Обзор литературы, проведение биохимических и иммуноферментных исследований, анализ и статистическая обработка полученных результатов, оформление диссертационной работы проводились соискателем самостоятельно. Публикации результатов работы в научной литературе, представление их в виде докладов на конференциях осуществлялись автором лично.

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были, заданы вопросы уточняющего и конкретизирующего характера. Соискатель Гилева Ольга Георгиевна ответила на все вопросы в ходе заседания.

На заседании 12 апреля 2023 года Диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем изучения метаболизма межклеточного матрикса соединительной ткани. Диссертация является цельным и законченным научным исследованием, обладающим внутренним единством изложения, выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подчинены единству концепции диссертационного исследования.

Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 12 апреля 2023 года диссертационный совет 24.1.218.01 принял решение присудить Гилевой Ольге Георгиевне ученую степень

кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАО	  / Хуснутдинова Эльза Камилевна
Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01, д.б.н., доцент	 / Корытина Гульназ Фаритовна
	«12» апреля 2023 года