

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Камилова Феликса Хусайновича на диссертационную работу
Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков
межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном
метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе», представленной
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).**

Актуальность темы исследования

Согласно данным ВОЗ 30% населения планеты страдает избыточной массой тела, и численность таких людей продолжает непрерывно возрастать. Ожирение значительно повышает риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа и артериальной гипертензии, сопровождается нарушениями липидного и углеводного обмена. Основные причины развития ожирения и метаболического синдрома связывают с особенностями современной жизни как результат неправильного питания, недостаточной физической активности, стрессовых ситуаций. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изменениям обменных процессов, функционального состояния отдельных систем и органов, принципам профилактики и лечения метаболического синдрома, остается достаточно нерешенных и дискуссионных вопросов. И дальнейшее изучение закономерностей и механизмов формирования ответных реакций организма на развитие этих состояний не теряет своей актуальности.

В этой связи представленная Гилевой Ольгой Георгиевной диссертационная работа, направленная на изучение содержания основных неколлагеновых белков межклеточного матрикса соединительной ткани при моделировании метаболического синдрома, иммобилизационного стресса и коррекции развивающихся нарушений обменных процессов препаратом

сулодоксид, представляется актуальной, имеющей теоретическую и практическую значимость.

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

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации Гилевой О.Г., характеризуются достаточным уровнем обоснованности. Это обусловлено тщательным изучением и анализом отечественной и зарубежной литературы, что позволило автору получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, квалифицированно подойти к планированию и выполнению исследований. В работе применены адекватные к цели и задачам методологические подходы, использованы общепринятые, описанные в научной литературе методы, сертифицированные реагенты и оборудование, отобрано достаточное число экспериментальных моделей. Результаты исследования подвергнуты математической обработке с применением методов медицинской статистики и лицензионного программного продукта «Statistica 8,0». Дополнительным подтверждением обоснованности научных положений и выводов работы является их широкая апробация путем публикаций в рецензируемых научных изданиях и представления к обсуждению на научных конференциях.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются достоверными, что подтверждается использованием комплекса адекватных и соответствующих современным требованиям методов исследования, достаточного объема исследований, применением верифицированных экспериментальных моделей, современных методов статистического анализа.

Результаты диссертационной работы обладают необходимым уровнем научной новизны. Впервые показаны особенности обмена структурных компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани – гликопротеинов

фибронектина и ламинина при метаболическом синдроме, иммобилизационном стрессе и их сочетании. Выявлено, что экспериментальный метаболический синдром на основе фруктозообогащенных и высокожировых диет приводит к возрастанию в печени и сыворотке крови уровней этих гликопротеинов соединительной ткани, важнейших для взаимодействия клеток ткани с коллагеновым матриксом и протеогликанами основного вещества, участвующих в межклеточных взаимодействиях, в процессах их пролиферации и миграции, в организации целостной структуры внеклеточного матрикса различных тканей и, что особенно важно, стенки сосудов. Также впервые установлено, что введение препарата «Сулодексид» при экспериментальном метаболическом синдроме и его сочетании с иммобилизационным стрессом приводит к снижению содержания фибронектина и ламинина в крови и печени крыс, а также способствует нормализации углеводного и липидного обмена.

Выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследования и вполне аргументированы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертационное исследование Гилевой О.Г. имеет фундаментальный характер и дополняет наши представления о реакции соединительной ткани при развитии ожирения, метаболического синдрома, ее участие в стресс-ситуациях, а также действию сулодексида. Нарушение содержания фибронектина и ламинина в печени при высококалорийном питании характеризуют участие белков межклеточного матрикса соединительной ткани органа в развитии стеатогепатита и фиброза. Полученные результаты экспериментов свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований реакции соединительной ткани при ожирении и инсулинорезистентности и выявление биохимических маркеров при развитии патологии, вызываемых несбалансированным питанием и стрессом.

Научная и практическая значимость исследования подтверждена внедрением его результатов в учебный процесс кафедр биологической химии, патологической физиологии и иммунологии, нормальной физиологии,

медицинской биохимии и биофизики ряда вузов страны (гг. Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ижевск).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы диссертации рекомендуется использовать в рамках образовательного процесса кафедр биологической химии, медицинской биохимии, патологической физиологии, фармакологии учебных заведений высшего профессионального образования медицинского профиля.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста. Диссертационная работа построена по классическому стилю, включает введение, основную часть, заключение, выводы. Основная часть содержит такие главы как «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение». Список литературы включает 240 источников, из которых 157 опубликованы в российских журналах и 83 – в зарубежных. Достаточное количество источников опубликовано за последние 5 лет. Оформление диссертационной работы соответствует требованиям ВАК, Написана хорошим научным языком, четко структурирована, имеет логическую последовательность в предоставлении материала.

В разделе «Введение» диссертантом обозначены актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В соответствии с поставленной целью автором четко сформулированы задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» объемом 25 страниц машинописного текста написана достаточно подробно, хорошим литературным языком и включает ряд разделов, содержащих сведения о биополимерах внеклеточного матрикса соединительной ткани, особенностях структуры межклеточного матрикса печени, экспериментальном моделировании метаболического синдрома и иммобилизационного стресса, информацию о препарате сулодексид. Изложенная информация позволяет получить достаточно полное представление

о современном состоянии проблемы и обосновывает необходимость проведения исследовательской работы.

Глава «Материалы и методы исследования» написана весьма подробно, содержит тщательное описание объекта и дизайн исследования, экспериментальных моделей метаболического синдрома и иммобилизационного стресса, описание лабораторных методов исследования (биохимических и иммуноферментных, гистологических), методов статистического анализа и обработки результатов. Обращает внимание при проведении исследований полное соблюдение этических норм и рекомендаций по гуманному отношению к лабораторным животным.

В первых разделах третьей главы «Результаты исследования и их обсуждение» (раздел 3.1–3.4) диссертант подтверждает эффективность моделирования метаболического синдрома на основе фруктозообогащенных и высокожировой диет, оценивая динамику изменений массы тела животных, содержания глюкозы, инсулина и инсулинорезистентности, липидного профиля, активности ряда ферментов – маркеров цитолиза в сыворотке крови, уровня липидов в печени. Аналогичные исследования автор провел и при моделировании иммобилизационного стресса, при сочетании иммобилизационного стресса с метаболическим синдромом, развивающейся при фруктозообогащенной диете и при высокожировой диете. В этих условиях развитие стресса диссертант контролировал определением уровня кортикостерона, изменений массы и индекса массы надпочечников. Полученные результаты свидетельствуют о некоторых особенностях изменений углеводного и липидного обмена при сочетанном воздействии иммобилизационного стресса и разных экспериментальных моделей метаболического синдрома. Так, например, высокожировая диета оказывала более выраженное негативное воздействие на основные показатели углеводного и липидного обмена, на целостность гепатоцитов, способствовала формированию инсулинорезистентности.

Диссертантом убедительно показано в последующих разделах главы, что потребление высококалорийной диеты в отдельности и особенно в сочетании с иммобилизацией приводит к повышению уровней фибронектина и ламинина в сыворотке крови и печени, в то время как «изолированная» иммобилизация сопровождается увеличением лишь уровня фибронектина в печени.

Отдельный раздел главы посвящен эффективности влияния сулодексида при используемых диссертантом экспериментальных моделях метаболического синдрома. Установлено, что введение препарата при обеих моделях статистически значимо снижает уровни фибронектина и ламинина в крови, способствует восстановлению измененных метаболических показателей.

В главе «Заключение» автор излагает основные итоги выполненного исследования, проводит сопоставление изменений показателей углеводного и липидного обмена, развития инсулинорезистентности, уровней выявления фибронектина и ламинина в крови при различных условиях экспериментов. Анализирует возможные механизмы эффекта сулодексида на метаболизм основных адгезивных гликопротеинов внеклеточного матрикса соединительной ткани при используемых моделях патологических процессов. Автор также ставит вопрос о возможности в результате дальнейших исследований определения содержания фибронектина и ламинина в лабораторной диагностике для оценки риска развития стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с метаболическим синдромом и длительном действии стрессогенных факторов.

Выводы полностью соответствуют задачам, основываются на результатах исследования, корректно сформулированы.

Подтверждение опубликованных результатов диссертации в научных изданиях.

По теме диссертации автором опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 публикации в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК Минобрнауки Российской Федерации, включая 3 работы индексируемых

Scopus и Web of Science, а также представлены в материалах российских и международных научно-практических конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует современным требованиям.

Общие вопросы и замечания по работе.

Оценивая диссертационную работу Гилевой О.Г. в целом, можно сделать заключение, что она выполнена на высоком методическом уровне, полученные результаты объективны и достоверны, изложены в логической последовательности, главы иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками, и диссертация оставляет благоприятное впечатление. Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. В качестве замечаний можно указать на отдельные стилистические неточности, а также на то, что при изложении материалов и методов исследования, можно было избежать излишних подробностей, ограничившись изложением принципа метода и ссылок на соответствующие публикации.

В процессе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые вопросы уточняющего характера:

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 течении 35 суток в дозе 8,5ЛЕ/кг массы животного. Чем объясняется выбранные доза и длительность введения препарата?

4. Каков вероятный механизм действия сулодексида на уровень основных адгезивных белков межклеточного вещества соединительной ткани – фтбронектина и ламинина при экспериментальном мета болическом синдроме?

Заключение

Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, по оценке содержания неколлагеновых белков межклеточного матрикса соединительной ткани при экспериментальном метаболическом синдроме, иммобилизационном стрессе, их сочетании, а также на фоне введения препарата сулодексид. имеющей важное значение для биологической науки.

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 (с изменениями от 21.04. 2016 г. №335),а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (специальность 03.01.04 – Биохимия), профессор, заслуженный деятель науки РФ и РБ

9 марта 2023 года



Камидов Феликс Хусаинович

«9» марта 2023 года
секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России