

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор  
д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов

06.03 2023

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
e-mail: office@ssmu.ru  
<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

06.03.2023 № 1-19  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Гилевой Ольги Георгиевны на тему: «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

Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны посвящена изучению метаболизма адгезивных белков внеклеточного матрикса, фибронектина и ламинина, в норме и при патологии. Биологическая функция внеклеточного матрикса заключается в интеграции клеток органов и тканей организма, непосредственном влиянии на функции клеток с помощью адгезивных, фибриллярных белков и цитоскелет-трансмембранных рецепторов-интегринов. При этом изменение структуры внеклеточного матрикса может быть как причиной, так и следствием нарушения функционирования органов и тканей.

Известно, что функции фибронектина и ламинина связаны с

регуляцией эмбриогенеза, пролиферации и дифференцировки тканей, воспалением, регенерацией, неопластической трансформации клеток. Ламинин входит в состав базальной мембраны и обеспечивает взаимодействие между фибронектином, нидогеном, коллагеном IV, клетками органов и тканей. Фибронектин у человека относится к отрицательно реагирующим белкам острой фазы. Между тем, механизмы регуляции синтеза и распада фибронектина и ламинина остаются не изученным.

В диссертационной работе Гилевой О.Г. впервые было изучено содержание фибронектина и ламинина в условиях активации анаболических процессов (инсулин, инсулинорезистентность) и катаболизма (глюкокортикоиды). Автором была воспроизведена в эксперименте модели метаболического синдрома на фоне фруктозообогатенной, высокожировой диет в сочетании с иммобилизационным стрессом. Преимуществом данной работы явилось определение содержания фибронектина и ламинина как в крови, так и в ткани печени в условиях формирования инсулинорезистентности и коррекции метаболических изменений сулодексидом (гликозаминогликан с ангиопротекторным действием). Такой подход позволяет выявить особенности метаболизма неколлагеновых белков межклеточного матрикса при нарушении обмена углеводов и липидов, что может быть основой для трансляционных исследований. В связи с этим, тема диссертационной работы О.Г. Гилевой связанная с изучением содержания фибронектина и ламинина в сыворотке крови и ткани печени при метаболическом синдроме, иммобилизационном стрессе и их сочетании является актуальной как с теоретической, так и с практической точек зрения.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе Гилевой О.Г. впервые показано, что гипергликемия, дислипидемия при формировании метаболического синдрома при фруктозообогатенной или высокожировой питании и инсулинорезистентности приводят к повышению содержания фибронектина и ламинина в сыворотке крови и ткани печени крыс. Дислипидемия на фоне

увеличение уровня кортикостерона при иммобилизационном стрессе, сопровождается возрастанием содержания фибронектина только в ткани печени крыс. При сочетании инсулинрезистентности и высокого уровня кортикостерона превалируют эффекты метаболического синдрома с увеличением фибронектина в сыворотке крови и ткани печени экспериментальных животных. Впервые установлено, что нормализация показателей липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме сулодексидом (гепаринсодержащего, гиполипемического средства с ангиопротекторным действием) сопровождается снижением содержания фибронектина и ламинина в крови и ткани печени крыс.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Полученные данные расширяют фундаментальные представления о метаболизме неколлагеновых белков внеклеточного матрикса. В частности, в условиях метаболического синдрома источником фибронектина в сыворотке крови может быть увеличение его синтеза, как в печени, так и других инсулиннезависимых тканях. Результаты 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.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Полученный с использованием современных методов фактический материал полностью отвечает поставленной цели и задачам исследования. Использованные биохимические, морфологические и иммуноферментные методы соответствуют современному уровню медико-биологической науки. Для обработки результатов использованы адекватные методы математической статистики. Выдвигаемые положения и выводы аргументированы фактическими данными.

В целом, полнота исследования, использование современных биохимических, иммунологических, морфологических и статистических

методов позволяют заключить, что полученные результаты и сформулированные 5 выводов являются доказанными и достоверными, а положения, выносимые на защиту, вполне обоснованными.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 170 страницах печатного текста, содержит 31 таблицу и 38 рисунков. Список литературы включает 240 источников, из них 157 отечественных и 83 - иностранных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования и степень ее разработанности, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Цель исследования сформулирована четко, поставленные автором задачи корректны для ее достижения. Основные положения, выносимые на защиту, отражают полученные автором новые научные результаты. Между тем первые два положения можно было бы объединить в одно, так как целью работы было не создание новых экспериментальных моделей, а выявление факторов, влияющих на метаболизм неколлагеновых белков внеклеточного матрикса.

В первой главе «Обзор литературы» автором освещены вопросы, касающиеся современных представлений о биохимическом строении внеклеточного матрикса, роли фибриллярных, адгезивных, антиадгезивных белков в норме и при патологии, приведена информация по моделям метаболического синдрома, иммобилизационного стресса, описаны преимущества использования сулодексида (смесь гликозаминогликанов, гепаринасульфата) как ангиопротекторного средства, обладающего гиполипемическим действием. В обзоре проанализированы 240 научных публикаций, из них 114 - за последние 5 лет. Обзор литературы изложен достаточно полно и охватывает различные аспекты современного состояния изучаемой проблемы, написан понятным, легко воспринимаемым языком. В заключение обзора автор дает обоснование необходимости проведения данного исследования.

Глава 2 "Материалы и методы исследования" посвящена характеристике объекта и методологии исследования. Работа основана на достаточном экспериментальном материале. Дана характеристика дизайна эксперимента по формированию 7 групп с разным воздействием на метаболизм фибронектина и ламинина, Методическая часть содержит подробно описание использованных методик. Для решения поставленных в работе задач автором был применен комплекс биохимических методик оценки аналитов углеводного, липидного обмена, иммуноферментный анализ, гистологические методы. Однако данные других авторов при описании способов формирования метаболического синдрома целесообразнее было бы дать в обзоре литературы или учитывать их при трактовке собственных результатов при их обсуждении. Кроме того в этой главе представлены результаты проведения гистологических исследований срезов печени в условиях формирования метаболического синдрома, развития иммобилизационного стресса и их сочетании. В то время как более логично эти данные следовало бы представить в главе «Результаты исследования». В главе встречаются некорректные формулировки. Например «исследование сыворотки крови (гомогената) иммуноферментным методом». В то время как целесообразнее было указать какие показатели были оценены этим методом. Статистические методы, используемые при анализе результатов, адекватны поставленным задачам.

Глава 3 «Результаты исследования и их обсуждение» содержит изложение фактических данных по оценке динамики фибронектина, ламинина в сыворотке крови и ткани печени при формировании метаболического синдрома, иммобилизационного стресса, их сочетании, а также анализ взаимосвязи адгезивных белков с содержанием глюкозы, инсулина, кортикостерона, формированием инсулинорезистентности и показателями липидного обмена: триацилглицеролы, холестерол общий, ЛПНП и ЛПВП, индекс атерогенности. Существенное значение уделяется оценке функции печени на фоне возрастания содержания фибронектина и

ламини́на: приведена характеристика изменения активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, Однако в данной главе отсутствует связь биохимических показателей с морфологической картиной печени. Особое внимание уделено результатам изменения изучаемых показателей на фоне введения сулодексида - ангиопротектора с гиполипидемическим действием. Фактический материал хорошо иллюстрировал рисунками, таблицами, схемами. В этот же раздел следовало бы было перенести результаты корреляционного анализа и таблицы по сравнению показателей между моделями, которые представлены далее в разделе «Заключение». Информации более комфортно воспринималась если бы обсуждение результатов было оформлено отдельного главой.

В заключении автор обобщает и подводит итоги своих данных с использованием современных знаний по изучаемой проблеме. Выводы основываются на фактически полученном автором материале, соответствуют поставленным задачам и отражают суть проведенного исследования.

#### **Сведения о полноте опубликованных научных трудов**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 работы индексируемых Scopus и Web of Science. Результаты исследований представлены и обсуждены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня.

#### **Общие вопросы и замечания по работе**

В целом работа заслуживает положительной оценки. Однако следует рассмотреть следующие вопросы:

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. Возрастающее в крови животных содержание 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?

Указанные замечания не снижают важности полученных результатов, объективно отражающих динамику содержания фибронектина и ламинина в сыворотке крови и ткани печени в норме и при патологии.

### **Заключение**

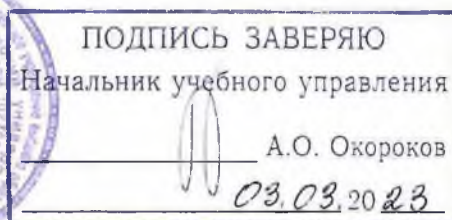
Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) 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. Биохимии (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.

Профессор кафедры биохимии и  
молекулярной биологии ФГБОУ ВО  
СибГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

Ольга Евгеньевна Акбашева  
03.03.2023 г.



Сведения о составителе отзыва: Акбашева Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор 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.

Адрес: 634050, г.Томск, ул. Московский тракт, 2, телефон 8(3822) 901-101 доб.1853, e-mail: [akbashoe@yandex.ru](mailto:akbashoe@yandex.ru)