

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 25.01.2023 года (двадцать пятого января две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 4)

по принятию к защите диссертационной работы 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).

Председатель комиссии: д-р биол. наук, проф. Вахитов В.А.

Члены

д-р биол. наук, проф. Мелентьева А.И..

д-р биол. наук, проф. Максимов И.В.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации 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 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).

Научный руководитель: Бутолин Евгений Германович, д.м.н., профессор, 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.

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Изучение обмена и содержания белков внеклеточного матрикса соединительной ткани на сегодняшний день вызывает все больший интерес у исследователей. Благодаря широкому распространению в организме, соединительная ткань участвует практически во всех метаболических процессах в клеточных и тканевых структурах различной локализации и является своего рода отражением дисбаланса в них.

В ранних работах проведены исследования по изучению особенностей обмена коллагена в норме и при различных патологиях. На данный момент особый интерес представляют неколлагеновые адгезивные белки межклеточного матрикса, участвующие в межклеточных взаимодействиях, клеточной миграции и процессах репарации. Одними из таких белков являются фибронектин и ламинин. В силу уникальности структуры и выполняемых функций весьма актуальным является изучение содержания данных гликопротеинов при обменных нарушениях различной этиологии, в том числе обусловленных развитием метаболического синдрома на фоне высокоуглеводного и высокожирового питания, а также под влиянием стрессорных факторов.

Метаболический синдром как сочетание факторов риска развития сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время активно изучается с целью ранней диагностики данных патологий.

Основными критериями диагностики МС наряду с избыточной массой тела являются нарушения в углеводном, липидном обмене с сопутствующей гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией. Связующим звеном указанных изменений считается инсулинорезистентность, влияющая посредством характерных механизмов на состояние сосудистой стенки и формирование дислипидемии. Все это является фактором риска развития сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний.

Потребление высокоуглеводных и высокожировых рационов питания может привести к формированию основных признаков метаболического синдрома. Особенно значимо повышенное содержание в продуктах питания фруктозы, которая в силу ее особого метаболизма способствует как стимуляции липогенеза в печени и увеличению циркуляции в крови свободных жирных кислот и триглицеридов, так развитию гипергликемии. Рационы, богатые жирами, могут явиться причинами нарушений в липидном и углеводном метаболизме за счет повышенного поступления экзогенного животного жира, процессов его ассимиляции и накопления избыточной жировой ткани с последующим развитием воспалительных процессов в ней. Следствием протекающих процессов является снижение чувствительности клеток отдельных тканей и органов к

инсулину, развитие дислипидемии, гипергликемии, эндотелиальной дисфункции. Метаболические сдвиги в данных условиях приводят к развитию нарушений практически во всех органах и тканях. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении и диагностике метаболического синдрома, многие аспекты его влияния на ткани и органы остаются недостаточно освещенными, в том числе вопрос об изменении содержания отдельных компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани при данном симптомокомплексе.

Высококалорийное питание в процессе жизнедеятельности неразрывно связано со стрессовыми явлениями. В последнее время изучению стресса придается все более значимое внимание, что определяется ускоренным темпом жизни, информационной составляющей, конфликтными ситуациями, особенностями образа жизни. Известно, что стрессовая реакция в биохимическом аспекте сопровождается изменениями в углеводном и липидном метаболизме, обмене коллагеновых белков соединительной ткани, но в текущий период времени в литературе недостаточно сведений о влиянии стресса на регуляторные неколлагеновые белки межклеточного матрикса.

В настоящее время появилось множество сообщений о применении препарата сулодексид из группы гликозаминогликанов в лечении ряда патологий, в том числе ассоциированных с сахарным диабетом и формирующейся дисфункцией эндотелия. В основе работ лежит предположение о его позитивном воздействии на сосудистый эндотелий в результате коррекции выработки вазоактивных факторов и инициации фибринолитической активности на фоне нарушений в липидном и углеводном обмене. В связи с этим, представляет интерес изучение влияния данного препарата на содержание биополимеров межклеточного матрикса в условиях метаболического синдрома.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Формулировка научной проблемы и основной идеи, планирование научного исследования осуществлялись совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, профессором Е.Г. Бутолиным. Автором лично разработана схема исследования, выполнен обзор литературы, проведены все лабораторные исследования. Автором лично обработан статистический материал, проанализированы полученные данные, выполнено теоретическое обобщение и оформление диссертационной работы.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Теоретические установки экспериментального исследования основаны на анализе существенного объема научной литературы по изучаемой тематике работы. Для исследования были выбраны соответствующие современные методы исследования, достаточное для поставленных задач количество крыс. В расчете достоверности отличий

полученных результатов использовались адекватные методы статистики. Наблюдаемая воспроизводимость данных исследования и отсутствие противоречий с другими авторами указывают на правильность сформулированных выводов. Положения, выносимые на защиту, заключительные выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные положения диссертационной работы были представлены на российских и международных научно-практических мероприятиях, включая LXXX Научно-практическую конференцию с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019» (Россия, Санкт-Петербург, апрель 2019); Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы» (Россия, Тюмень, октябрь 2019); VI международный круглый стол «Питание и метаболический синдром» (Россия, Екатеринбург, ноябрь 2022); совместное научное заседание кафедр клинической биохимии и лабораторной диагностики, нормальной физиологии, патофизиологии, биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ижевск, 2022).

4. Научная новизна и практическая значимость

Результаты исследования носят фундаментальный характер. Они дополняют представления о биополимерах межклеточного матрикса соединительной ткани и их содержании при экспериментальном метаболическом синдроме, вызванном фруктозообогащенной и высокожировой диетами, иммобилизационном стрессе и их сочетании.

На основании полученных результатов становится возможной разработка расширенных методов диагностики компонентов межклеточного матрикса в условиях высококалорийного питания, метаболического синдрома, воздействия стресс-факторов, актуальных на сегодняшний день, и связанных с ними нарушений структурной и функциональной целостности гепатоцитов. Фибронектин и ламинин могут явиться одними из маркеров таких изменений и помочь в разработке новых способов ранней диагностики стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Автор имеет 10 печатных работ, из них 4 работы в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 работы индексируемых Scopus и Web of Science.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ, ВХОДЯЩИХ В
ПЕРЕЧЕНЬ ВАК МОН РФ**

1. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Оксужян А.В. Влияние высокофруктозной диеты на уровень фибронектина в сыворотке крови крыс // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, №2. – С. 46-51. (ВАК ,Скопус)
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 сулодексимом // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 21-27. (ВАК, Скопус, WOS)
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 ,Скопус)

**ДРУГИЕ ПУБЛИКАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Гилева О.Г.** Показатели липидного и углеводного обмена в крови крыс в условиях различных моделей метаболического синдрома // Биология ва тиббиёт муаммолари (Проблемы биологии и медицины). Материалы 73–й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». – 2019. – Т. 108, №1.1. - С. 371.
2. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г. Изменения показателей углеводного и липидного обмена у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом // LXXX научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2019»: тезисы докладов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 202.
3. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Наумова Н.Г. Содержание фибронектина в крови крыс в условиях высокофруктозной диеты // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы», посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица. – Тюмень, 2019. – С. 26-29.

4. **Гилева О.Г.**, Бутолин Е.Г., Терещенко М.В. Содержание фибронектина в крови и печени крыс при иммобилизационном стрессе на фоне высокофруктозной диеты // Биология ва тиббиёт муаммолари (Проблемы биологии и медицины). – 2021. – Т. 132, №6. – С. 169-173.
5. Терещенко М.В., Бутолин Е.Г., **Гилева О.Г.** Сравнительная характеристика показателей липидного и углеводного обменов в сыворотке крови крыс при высокожировой и фруктозообогащенной диетах // Биология ва тиббиёт муаммолари (Проблемы биологии и медицины). – 2021. – Т. 132, №6. – С. 194-199.
6. **Gileva O.G.**, Butolin E.G. The content of laminin in the blood of rats during the experimental metabolic syndrome // 6th International Conference «Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials» (MOSM 2022). – Yekaterinburg, 2022. - P. 345.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Гилевой Ольги Георгиевны является теоретическое и практическое изучение неколлагеновых белков соединительной ткани, изменение их содержания при метаболическом синдроме, вызванном высокожировой и фруктозообогащенной диетами, иммобилизационном стрессе и его сочетании с указанными диетами, коррекция сформированных обменных нарушений в липидном, углеводном обмене, содержании неколлагеновых белков межклеточного матрикса – фибронектина и ламинина – препаратом сулодексид. Содержание изучаемых аналитов в сыворотке крови и гомогенате ткани печени крыс оценивали с помощью биохимических и иммуноферментных методов исследования.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

7. Ценность научных работ соискателя.

Представленные в работе результаты вносят значительный вклад в понимание факторов риска развития метаболического синдрома, стрессовой реакции организма и их влияния на биополимеры соединительной ткани, ткань печени и позволяют приблизиться к разработке средств диагностики по выявлению начальных стадий развития заболеваний печени на фоне метаболических нарушений в изучаемых условиях.

8. Научная зрелость соискателя

Гилева О.Г. выполнила большую экспериментальную и теоретическую работу по моделированию метаболического синдрома, иммобилизационного стресса, изучению

изменения содержания неколлагеновых биополимеров межклеточного матрикса и их коррекции в рассматриваемых условиях и получила важные научные результаты, обобщив их в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Гилева О.Г. самостоятельно проводила все этапы экспериментальных исследований, грамотно владея биохимическими методами и методикой иммуноферментного анализа, а также анализ и статистическую обработку результатов. Гилева О.Г. проявила себя вдумчивым, организованным и ответственным исследователем, способным самостоятельно выполнять научные исследования.

9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 95,45% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, 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) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Гилевой Ольги Георгиевны «Содержание неколлагеновых белков межклеточного матрикса и их коррекция при экспериментальном метаболическом синдроме и иммобилизационном стрессе» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Гилевой Ольги Георгиевны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

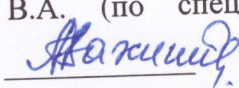
Данилову Ирину Георгиевну – доктора биологических наук, доцента, заведующую лабораторией морфологии и биохимии, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106), тел.: +7(343)3740070, e-mail: iip@iip.uran.ru, сайт: <https://www.iip.uran.ru/>, директор: д.ф.-м.н., профессор Соловьева Ольга Эдуардовна.

Камилова Феликса Хусаиновича – доктора медицинских наук, профессора кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3), тел.: +7 (347) 2721160, e-mail: rectorat@bashgmu.ru, сайт: <https://bashgmu.ru/>, ректор: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО Павлов Валентин Николаевич.

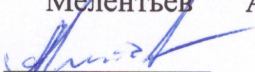
Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел.: 8 (3822) 909-823, e-mail: office@ssmu.ru, сайт: <https://ssmu.ru/ru/>, ректор: д.м.н. Куликов Евгений Сергеевич.

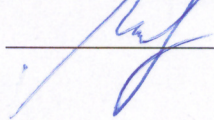
Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д.б.н., проф. Вахитов В.А. (по специальности 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)) 

Члены комиссии:

д-р биол. наук, проф. Мелентьев А.И. (по специальности 1.5.4. Биохимия
(биологические науки)) 

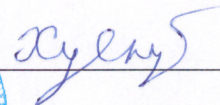
д.б.н., проф. Максимов И.В. (по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки))



Председатель диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Э. К.





Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., доцент Корытина Г. Ф.



Дата: 25.01.2023 (Двадцать пятое января две тысячи двадцать третьего года)