

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ



д.б.н. С.В. Саранцева

« 12 » *апрель* 2023 года

М.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ) о диссертации Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – «Генетика».

Диссертация Побожевой И.А. «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» выполнена в Лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики (далее – ЛМГЧ ОМРБ) НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ.

Побожева И.А. закончила бакалавриат Санкт-Петербургского государственного Технологического института (Технического университета) по направлению подготовки «Химическая технология и биотехнология» в 2014 году и магистратуру Санкт-Петербургского Политехнического университета по направлению подготовки «Прикладная математика и физика» в 2016 году. В период с 2016 по 2020 гг. обучалась в аспирантуре ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» направленности 03.02.07 «Генетика». Справка № 19-03/04 о сдаче кандидатских экзаменов по специальности 03.02.07 «Генетика» выдана 24 апреля 2023 года ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Побожева И.А. в период подготовки диссертации с 2016 по 2023 гг. работала в должности лаборанта-исследователя и,

позднее, младшего научного сотрудника в ЛМГЧ ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ.

Научный руководитель – заведующий ЛМГЧ ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ, доктор биологических наук Пчелина Софья Николаевна.

Тема кандидатской диссертации Побожевой И.А. «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» утверждена на заседании Ученого совета ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ 19 сентября 2018 г. (протокол № 101 заседания Ученого совета ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ от 19 сентября 2018 г.).

По результатам рассмотрения Ученым советом Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ диссертации Побожевой И.А. «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» принято следующее **заключение**:

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в большинстве развитых стран. В настоящее время считается, что атеросклероз коронарных артерий является основной причиной развития ИБС. Одним из важных факторов риска развития атеросклероза является ожирение и, связанная с ним, дисфункция жировой ткани (ЖТ). ЖТ является активным эндокринным органом, отвечающим за секрецию адипокинов, участвующих в различных метаболических и воспалительных процессах. А адипокины регулируют углеводный и липидный метаболизм, чувствительность тканей к инсулину, свертываемость крови и воспалительные реакции. Адипонектин и оментин-1 являются одними из важнейших антиатерогенных адипокинов, секретируемых ЖТ. Оментин-1 обладает противовоспалительным, антиатерогенным и антиоксидантным эффектами, стимулирует инсулин-опосредованный транспорт глюкозы в адипоцитах человека. Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз, участвуя в метаболизме жирных кислот и глюкозы, и обладает противовоспалительным, антидиабетическим и антиатерогенным эффектами. Однако, не ясно, какой тип ЖТ вносит основной вклад в пул адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в норме и патологии, что и определяет актуальность темы исследования.

Так же, актуальным остается поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике атеросклероза, поиск и изучение соединений, усиливающих функции адипонектина.

Личное участие автора в получении результатов

Наблюдение и клинический осмотр пациентов, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования проводились на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Определение биохимических характеристик сыворотки крови и концентрации общего адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови проводился сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Определение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и группы сравнения методом иммуноферментного анализа, относительного уровня мРНК генов адипонектина и оментина-1 в эпикардиальной и подкожной жировой ткани методом ПЦР, а также относительного уровня белка высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в эпикардиальной и подкожной жировой ткани методом вестерн-блоттинг был выполнен автором лично. Автором лично выполнено исследование воздействия адипорона на первичную культуру макрофагов человека и макрофаги ТНР-1: выделение мононуклеарной фракции периферической крови здоровых доноров в градиенте плотности фиколла, культивирование первичной культуры макрофагов и макрофагов ТНР-1 с последующим воздействием адипорона, проведение теста на выживаемость клеток, определение относительного уровня мРНК генов липидного обмена и воспаления методом ПЦР. Определение концентрации адипонектина в сыворотке крови у женщин с избыточной массой тела и ожирением и группы сравнения методом иммуноферментного анализа, относительного уровня мРНК генов адипонектина и оментина-1 в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани методом ПЦР в режиме реального времени был выполнен автором лично. Статистическая обработка полученных данных была выполнена автором лично. Описание исследований, анализ и обсуждение результатов были выполнены автором самостоятельно. Совместно с соавторами и научным руководителем обсуждались все материалы, освещенные в данном исследовании, были сформулированы выводы.

Достоверность и надежность результатов исследования

Достоверность и надежность результатов исследования, а также обоснованность обобщений и выводов, представленных в диссертации,

обеспечиваются квалифицированным использованием адекватных современных физико-химических, генетических и биохимических методов работы; обсуждением основных положений работы на научных всероссийских и международных конференциях и их публикацией в рецензируемых журналах, содержащихся в перечне Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации. Для достижения высокого уровня достоверности работа проводилась с использованием современных методов статистической оценки полученных результатов. Все экспериментальные работы проводились в соответствии с современными литературными данными о генетических и биохимических методах проведения исследований. Поставленные в работе цель и задачи полностью выполнены, и их результаты полностью отражены в выводах.

Научная новизна, ценность и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе данного исследования, позволяют расширить представления о значении адипокинов эпикардиальной, подкожной и интраабдоминальной жировой ткани в развитии ИБС и ожирения.

Впервые была проведена оценка относительного уровня высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в парных образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Полученные данные позволили оценить возможную активность различных типов жировой ткани в отношении синтеза и секреции адипонектина и оментина-1.

Показано, что содержание высокомолекулярного адипонектина в эпикардиальной жировой ткани снижено при толщине эпикардиальной жировой ткани более 8 мм, а уровень высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца, чем в группе сравнения, что согласуется со снижением уровня мРНК гена адипонектина в данной группе пациентов. Полученные данные могут говорить о потенциальной значимости именно мультимерных форм адипонектина на развитие ИБС.

Впервые показано, что воздействие адипорона в концентрации 5 и 10 мкМ на первичную культуру макрофагов человека приводит к повышению экспрессии генов *PPARG* и *ABCA1*, что предполагает влияние адипорона на активацию обратного транспорта холестерина. Полученные результаты вносят вклад в исследования соединений, усиливающих эффекты адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные материалы диссертации полностью изложены в следующих работах в изданиях из утвержденного Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России перечня рецензируемых научных изданий:

1. Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения, Цитология. – 2018. – Т.60, №7. – С. 531-535.
2. Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е., Галкина О.В., Колодина Д.А., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца, Кардиология. – 2020. – Т.60, №3. – С.62-69.
3. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Разгильдина Н.Д., Беляева О.Д., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца, Медицинская генетика. - 2020. - №11. – С. 21-30.
4. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца. Медицинская генетика. – 2020. – Т.19, №5. – С. 60-61.
5. Miroshnikova V.V. , Polyakova E.A. , Pobozeva I.A., Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Kolodina D.A., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Pchelina S.N., Baranova E.I.. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients, Genet. Mol. Biol. – 2021. – 44 (4). – e20200441.
6. Побожева И.А., Драчева К.В., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Влияние адипорона на экспрессию генов липидного обмена в первичной культуре макрофагов человека. Молекулярная биология. – 2023. – Т.57, №4. – С. 1-9.

В опубликованных научных работах и автореферате полностью отражены основные результаты диссертации, положения и выводы.

Апробация работы

Полученные в ходе исследования научные результаты докладывались на следующих конференциях:

1. Пантелеева А. А. , Мирошникова В. В. , Семенова И. А., Разгильдина Н. А., Баженова Е. А., Беркович О. А., Пчелина С. Н. Изменение экспрессии гена адипонектина в эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца - Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии 11.03-16.03.2017

2. Semenova I., Panteleeva A., Miroshnikova V., Rasgildina N., Polyakova E., Berkovich O., Nemkov A., Alekseeva G., Nifontov S., Baranova E., Pchelina S. Adiponectin expression in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients - European Human Genetics Conference, Copenhagen, Denmark, 27.05-30.05.2017
3. Semenova I., Panteleeva A., Miroshnikova V., Rasgildina N., Polyakova E., Berkovich O., Baranova E., Pchelina S.. Adiponectin expression in the epicardial and subcutaneous adipose tissue of coronary artery disease patients - Future of Biomedicine 2017, Conference FEFU School of Biomedicine, Russky Island, Vladivostok, Russia, 10.09-15.09.2017
4. Семенова И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Разгильдина Н.А., Полякова Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. Экспрессия генов адипокинов в эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца IV ежегодный молодежный научный форум «Open Science 2017», Гатчина, Россия, 15.11-17.11.2017
5. Razgildina N., Panteleeva A., Miroshnikova V., Pobozyeva I., Polyakova E., Berkovitch O., Belyaeva O., Baranova E., Pchelina S. Omentin 1 gene expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue during obesity related coronary heart disease – EAS Congress, Lisbon, Portugal 05.05-08.05.2018
6. Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Колодина Д.А., Беркович О.А., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипокины эпикардиальной жировой ткани в развитии ишемической болезни сердца V ежегодный молодежный научный форум «Open Science 2018», Гатчина, Россия, 21.11-23.11.2018
7. Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Драчева К.В., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипонектин подкожной жировой ткани как риск развития ишемической болезни сердца - Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии 25.02-02.03.2019
8. Побожьева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Драчева К.В., Полякова Е.А., Драганова А.С., Колодина Д.А., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца - Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии 24.02-29.02.2020
9. Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Побожьева И.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Экспрессия генов PPARG и NR1H2, кодирующих ядерные рецепторы PPAR γ и LXR β , в жировой ткани при абдоминальном ожирении и ишемической болезни сердца // IV Международная научная конференция «Генетика и

- биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы», Минск, Беларусь, 3.11 - 4.11.2020.
10. Dracheva K.V., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A., Brovin D.L., Polyakova E.A., Belyeva O.D., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. Omentin-1 gene expression is gender specific influenced by PPAR γ // EAS Congress, Helsinki, Finland, 30.05.21 – 02.06.21
 11. Побожева И.А., Драчева К.В., Пантелеева А.А., Бровин Д.Л., Полякова Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Экспрессия генов оментина-1 и PPAR γ в различных типах жировой ткани при ожирении, метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца // III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов, Сочи – Дагомыс, Россия, 3–8 октября 2021.
 12. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца // IX съезд Российского общества медицинских генетиков, Россия, Москва, 30 июня, 1-2 июля 2021.
 13. Побожева И.А., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Драчева К.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Уровень высокомолекулярного адипонектина и его ассоциация с липидным спектром сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца // VI Российский Конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное», 12.07 – 17.07.2022
 14. Побожева И.А., Драчева К.В., Анисимова К.А., Хамид З.М., Баландов С.Г., Василевский Д.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Влияние адипорона - агониста рецепторов адипонектина - на экспрессию генов липидного обмена в макрофагах человека // Российский национальный конгресс кардиологов, Казань, Россия, 29.09 – 1.10.2022

Соответствие диссертации специальности

Содержание диссертационной работы соответствует формуле специальности 1.5.7 «Генетика» (Биологические науки), как области науки, изучающей явления изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях, в области исследования «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Болезни с наследственной предрасположенностью. Молекулярно-генетическая/

биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Гентоксикология. Генотерапия».

Заключение

Представленная Побожевой И.А. диссертационная работа по объему полученных результатов и их значимости может быть охарактеризована как самостоятельная и законченная научно-квалификационная работа.

Диссертационная работа Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в ред. от 11.09.2021 №1539, паспорту специальности 1.5.7 – «Генетика» и требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертационная работа Побожевой И.А. «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – «Генетика».

Заключение принято на заседании Ученого совета Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ 12 апреля 2023 года.

Присутствовало на заседании 16 из 23 членов Ученого совета.

Результаты голосования: «ЗА» –16, «ПРОТИВ» – 0, «ВОЗДЕРЖАЛСЯ» – 0., протокол № 138 от 12 апреля 2023 года.

Председатель учёного совета ОМРБ

к.ф.-м.н.

А.Л. Коневега

Ученый секретарь ОМРБ

к.ф.-м.н.

К.А. Шабалин

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России

Полушин Юрий Сергеевич

« 12 » 05 2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)**

Диссертация «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина I в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ.

В период подготовки диссертации Побожева Ирина Александровна обучалась в очной аспирантуре в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2014 году окончила бакалавриат СПбГТИ(ТУ) по направлению подготовки 240100 Химическая технология и биотехнология, в 2016 году окончила магистратуру СПбГУ Петра Великого по направлению подготовки 03.04.01 Прикладные математика и физика, в 2020 г. окончила ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по специальности 03.02.07 Генетика.

Диплом об окончании аспирантуры и приложение к нему выданы в 2020 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор биологических наук, Пчелина Софья Николаевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, заведующая отделом.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Побожевой Ирины Александровны посвящена решению актуальной научной задачи: исследованию взаимосвязи экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани с развитием ожирения и ишемической болезни сердца. Полученные результаты расширяют представления о значении адипокинов адипонектина и оментина-1 жировой ткани в развитии ишемической болезни сердца и вносят вклад в исследования соединений, усиливающих эффекты адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза, что имеет значение для генетики, биологической отрасли науки.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме научно-квалификационной работы. Все молекулярно-генетические исследования были выполнены автором лично или при его непосредственном участии. Проведена статистическая обработка, анализ и оформление результатов исследования. Автором подготовлены публикации по результатам проведенных исследований.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, статистической обработке результатов экспериментов, применении информативных адекватных поставленным задачам методик исследования, обработке полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Выводы научно-квалификационной работы логически вытекают из полученных результатов. Все приборы, задействованные в ходе выполнения исследований, внесены в реестр средств измерения Российской Федерации и имеют соответствующие свидетельства. Большинство использованных методик описаны в литературе и используются для выполнения соответствующих измерений.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

В данном исследовании впервые была проведена оценка относительного уровня высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в парных образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Полученные данные позволили оценить возможную активность различных типов жировой ткани в отношении синтеза и секреции адипонектина и оментина-1. Содержание высокомолекулярного адипонектина в эпикардиальной жировой ткани снижено при толщине эпикардиальной жировой ткани более 8 мм, а уровень высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца, чем у обследованных без признаков клинически значимого атеросклероза коронарных артерий, что согласуется со снижением уровня мРНК гена адипонектина в данной группе пациентов.

Впервые изучено влияние агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *APOA1*, *LXRα (NR1H3)*, *LXRβ (NR1H2)*, *PPARG*, *ACAT1*, *IL6*, *TNFA*, *TLR4* в первичной культуре макрофагов и показано повышение уровня мРНК генов *ABCA1* и *PPARG* при концентрациях 5, 10 мкМ.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения научно-квалификационной работы, носят как фундаментальный, так и прикладной характер. Полученные результаты позволяют расширить представления о значении адипокинов адипонектина и оментина-1 жировой ткани в развитии ишемической болезни сердца.

Сниженная концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца, а также их корреляция с индексом массы тела подтверждает представления об антиантерогенной роли данных адипокинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Было показано снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также экспрессии гена адипонектина и снижение уровня высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время, разрастание эпикардальной жировой ткани до 8 мм у пациентов с ишемической болезнью сердца характеризовалось снижением высокомолекулярного адипонектина в эпикардальной жировой ткани. Полученные данные могут говорить о потенциальной значимости именно мультимерных форм адипонектина на развитие ишемической болезни сердца.

Проведенное впервые исследование влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина позволило расширить представления о воздействии адипорона как на первичную культуру макрофагов человека, так и на макрофаги линии THP-1. Полученные данные вносят вклад в исследования соединений, усиливающих эффекты адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза.

Результаты исследования внедрены и используются в работе лаборатории ишемической болезни сердца НИИ ССЗ НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с января 2019 года.

Ценность научных работ соискателя

В диссертации получены данные, демонстрирующие, что для пациентов с ишемической болезнью сердца характерно снижение экспрессии гена адипонектина и уровня высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани. Проведенное исследование дает возможность предположить, что подкожная жировая ткань более активна в отношении синтеза и секреции адипонектина в кровоток, чем висцеральная жировая ткань. Разрастание эпикардальной жировой ткани более 8 мм у пациентов с ишемической болезнью сердца характеризовалось снижением высокомолекулярного адипонектина в эпикардальной жировой ткани. Полученные данные могут говорить о потенциальной значимости именно мультимерных форм адипонектина на развитие ишемической болезни сердца. Адипорон при концентрациях 5 и 10 мкМ активирует экспрессию генов липидного обмена *PPARG* и *ABCA1* в первичной культуре макрофагов человека. Высокие концентрации адипорона оказывали цитотоксический эффект в том числе и на макрофаги линии THP-1. Проведенное впервые исследование влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина позволило расширить представления о воздействии адипорона как на первичную культуру макрофагов человека, так и на макрофаги линии THP-1.

Результаты диссертационного исследования были представлены на European Human Genetics Conference, Copenhagen, Denmark, 27.05-30.05.2017 «Adiponectin expression in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients», Future of Biomedicine 2017, Conference FEFU School of Biomedicine, Russky Island, Vladivostok, Russia, 10.09-15.09.2017 «Adiponectin expression in the epicardial and subcutaneous adipose tissue of coronary artery disease patients». В ежегодном молодежном научном форуме «Open Science 2018», Гатчина, Россия, 21.11-23.11.2018 «Адипокины эпикардальной жировой ткани в развитии

ишемической болезни сердца». IX съезде Российского общества медицинских генетиков. Россия. Москва. 30 июня. 1-2 июля 2021 «Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца».

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Побожевой Ирины Александровны соответствует паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика (п.1.7). биологической отрасли науки.

В тексте диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылки на автора или источник заимствования (п.14 Постановления правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения. Цитология. - 2018. - Т.6. №7. – С. 531-535. (авторский вклад – 55%)
2. Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е., Галкина О.В., Колодина Д.А., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. Кардиология. – 2020. – Т.60, №3. – С.62-69. (авторский вклад – 80%)
3. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Полякова Е.А., Драчева К.В., Разгильдина Н.Д., Беляева О.Д., Беркович. О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца, Медицинская генетика. - 2020. - №11. – С. 21-30. (авторский вклад – 75%)
4. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Драчева К.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца. Медицинская генетика. – 2020. – Т.19, №5. С. 60-61. (авторский вклад – 80%)
5. Miroshnikova V.V., Polyakova E.A., Pobozheva I.A., Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Kolodina D.A., Belyaeva O.D., Berkovich O.A., Pchelina S.N., Baranova E.I. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients. Genet. Mol. Biol. – 2021. - 44 (4) (авторский вклад – 60%)

6. Побожьева И.А., Драчева К.В., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Влияние адипорона на экспрессию генов липидного обмена в первичной культуре макрофагов человека. Молекулярная биология. – 2023. – Т.57, №4. – С. 1-9. (авторский вклад – 85%)

Диссертация «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» Побожьевой Ирины Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика и является научной квалификационной работой, соответствующей критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 "О порядке присуждения ученых степеней"). Диссертация может быть представлена к открытой защите в диссертационный совет, полный текст диссертации может быть размещен в сети «Интернет» на официальном сайте организации, на базе которой создан диссертационный совет.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии №11 «Патология с секцией биологических наук» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – нет, «воздержались» – нет (протокол № 6 от 26 апреля 2023 года).

Заместитель председателя Проблемной комиссии «Патология с секцией биологических наук» декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор Научно-образовательного института биомедицины, доктор медицинских наук, профессор

Власов Т.Д.



Подпись руки заверяю: *Власов Т.Д.*
Специалист по кадрам
М.А. Пищелёва
М.А. Пищелёва 20.04.2023