

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

02.11.2023 № 02-05-12426/23
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора

по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, профессор
академик РАН



А.О. Конради

«02» ноября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации
Побожевой Ирины Александровны на тему «Роль экспрессии генов
адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и
течении ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика

Актуальность темы исследования. Несмотря на множественные исследования, посвященные изучению причин возникновения и развития связанных с ожирением и атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от них по-прежнему остается крайне высокой. Развитие и усугубление «пандемии ожирения», увеличение количества пациентов с избыточной массой тела и ухудшение показателей их заболеваемости и смертности от болезней органов кровообращения подчеркивает крайнюю актуальность всех научных работ в области биологии и метаболизма жировой ткани и адипоцитов как клинического, так и фундаментального характера. Раскрытию вклада адипокинов – ключевых циркулирующих биологически

активных молекул, экспрессирующихся адипоцитами – в развитии таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий посвящено огромное количество трансляционных биомедицинских исследований. Однако, продолжают оставаться нераскрытыми вопросы локального эффекта адипокинов и различному вкладу адипокинов, происходящих из различных источников, в частности, жировой ткани различных локализаций. В представляемой работе именно данные вопросы освещаются в качестве основных задач диссертационного исследования, которое сфокусировано на клинико-биохимических сопоставлениях эффекта адипокинов различных источников в отношении развития и течения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Важным достоинством представляемой работы является ее истинный трансляционный характер, который позволил оптимальным образом использовать методы молекулярной биологии и генетики, а также клеточные культуральные методики для оценки вклада экспрессии генов адипокинов в течение сердечно-сосудистой патологии и ожирения. Материалом исследования в большинстве случаев служили ткани пациентов различных клинических групп (ожирение, ИБС, пороки сердца, условно-здоровая группа контроля), что позволило провести сравнения уровня экспрессии адипонектина и оментина-1, определить их взаимосвязь с толщиной жирового слоя и концентрацией белкового продукта. Так, было показано, что снижение экспрессии гена адипонектина в подкожной жировой ткани ассоциировано с развитием ИБС, а уровень высокомолекулярного адипонектина в эпикардиальной жировой ткани ниже при повышении толщины эпикардиального жира. Полученные данные подчеркивают важную протективную роль адипонектина в отношении регуляции метаболизма при ожирении и развитии атеросклероза, а также подтверждают важность

локальных эффектов жировой перикардальной ткани в отношении развития атеросклероза и локальной регуляции атерогенеза. С применением подходов оценки экспрессии генов автором было показано, что для пациентов с ИБС характерно снижение экспрессии гена адипонектина и уровня высокомолекулярного адипонектина в подкожной жировой ткани, а избыточная масса тела ассоциирована со снижением локального уровня экспрессии оментина-1 в эпикардальной жировой ткани и адипонектина в подкожной жировой ткани в отдельных группах пациентов. Несомненной новизной обладает фрагмент, выполненный с использованием культуры клеток, демонстрирующий вклад адипорона в модуляцию экспрессии генов жирового метаболизма *PPARG* и *ABCA1* в моноцитах.

Значимость научных результатов для науки и практики

В результате проведенного исследования получены фундаментальные данные, расширяющие знания о молекулярно-генетической основе формирования ожирения и патогенезе ишемической болезни сердца. Полученные в диссертации результаты могут быть использованы для разработки подходов персонализированной терапии и мониторинга различных форм ожирения и определения молекулярных маркеров ответа на терапию с потенциалом практического лабораторного использования.

Научно-практическая значимость состоит в том, что впервые на молекулярном уровне предпринята попытка расшифровки молекулярных эффектов агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина, что доказывает потенциал использования данного препарата для терапии социально-значимых заболеваний. Описанные в работе молекулярные аспекты действия адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза являются фундаментальной основой создания нового направления в разработке лекарственных средств, направленных на борьбу с ожирением, дислипидемией и атеросклерозом.

Полученные данные подчеркивают важную протективную роль адипонектина в отношении регуляции метаболизма при ожирении и развитии атеросклероза, а также подтверждают важность локальных эффектов жировой перикардиальной ткани в отношении развития атеросклероза и локальной регуляции атерогенеза.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном формате, изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 35 рисунками и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов, заключения, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 243 источника, из них 214 – зарубежные, 29 – российские. Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы. Степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, представленных в диссертации, обеспечена применением адекватных статистических методов для исследуемых выборок для обработки полученных результатов исследований.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное научное исследование, проведенное с использованием современных методов генетики и молекулярной биологии. Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и дизайна исследования, наборе материала, выполнении молекулярно-генетических исследований. Автором лично выполнялось большинство лабораторных молекулярных исследований, в частности 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. Описание исследований, анализ и обсуждение результатов также были выполнены автором самостоятельно. В соавторстве были написаны и опубликованы печатные работы, в которых отражены полученные результаты. Результаты исследования представлены автором на российских и международных научных мероприятиях.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Фактические материалы и теоретические положения диссертации могут использоваться в работе научно-исследовательских коллективов, в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов биологических, медицинских ВУЗов, факультетов биомедицинской направленности, аспирантов и исследователей в области фармакологии, биологии, биотехнологии, а также в последипломном образовании врачей.

С учетом научной и практической значимости рекомендуется более широкое использование результатов исследования при обучении врачей и в работе лечебно-профилактических медицинских учреждений.

Печатные работы

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в изданиях из утвержденного Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных для публикации основных результатов

диссертационных исследований для соискания ученой степени кандидата биологических наук (4 из них в Web of Science и/или Scopus).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

К достоинствам работы Побожевой И.А. относятся большой объем выполненных молекулярных исследований, возможность исследовать и проводить корреляции одновременно с использованием нескольких тканевых источников биоматериала, современных методов генетического исследования и возможность исследования одновременно целого спектра мРНК, а также оптимальный набор применяемых статистических методов анализа с обоснованным расчетом мощности выборки. Важным достоинством представляемой работы является ее трансляционный характер, который позволил оптимальным образом использовать методы молекулярной биологии и генетики, а также клеточные культуральные методики для оценки вклада экспрессии генов адипокинов в течение сердечно-сосудистой патологии и ожирения. Несомненным достоинством является возможность учитывать фенотип пациентов, а также включение в анализ не только генетических и клинических параметров, но также отдельных биохимических компонентов цитокинового и адипокинового спектра. Работа не содержит значимых существенных недостатков.

Общие вопросы и замечания по работе

Работа не содержит значимых существенных недостатков.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Можно ли объяснить разнонаправленные и несинхронные изменения уровней экспрессии оментина-1 в эпикардальной жировой ткани при избыточной массе тела и уровня мРНК гена адипонектина в подкожной жировой ткани? Чем может объясняться гендер-специфический эффект наблюдаемых изменений?

2. Какие ожидаемые концентрации адипорона могут обсуждаться в случае попытки трансляции полученных данных с целью достижения клинического эффекта у человека в условиях клинической практики?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в эпикардальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), выполненная под руководством доктора биологических наук Пчелиной Софьи Николаевны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов, сформулированы теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного направления молекулярно-генетических исследований в генетике – комплексном исследовании молекулярных механизмов формирования ожирения и ассоциированного с ним атеросклеротического процесса, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости, представленная работа соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Побожева Ирина Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

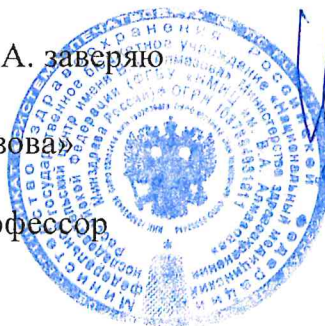
Диссертационная работа Побожевой И.А. и отзыв были обсуждены и одобрены на заседании Проблемной комиссии по клеточной и молекулярной биологии, генетике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 9/2023 от «27» октября 2023 г.

Костарева Анна Александровна,
доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика), директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



дата 27 октября 2023 г.

Подпись д.м.н., Костаревой А.А. заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Сведения о составителе отзыва:

Костарева Анна Александровна, доктор медицинских наук
(3.1.20. Кардиология, 1.5.7. Генетика), директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (812) 702-37-77 (доб. 005315)

E-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru

Адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

+7 (812) 670-30-03 (доб. 005184)

<http://www.almazovcentre.ru>

Данные заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин