

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 10.07.2023 года (Десятого июля две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 17)

по принятию к защите диссертационной работы Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардимальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Председатель комиссии: д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, доц. Карунас А.С.

д-р биол. наук, Бермишева М.А.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики» им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардимальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Научный руководитель: Пчелина Софья Николаевна, д.б.н., Руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики» им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Диссертационная работа И.А. Побожевой посвящена изучению роли эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани, как эндокринного органа, в развитии ожирения и ишемической болезни сердца. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире. Фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии выступает ожирение. Абдоминальное и эпикардиальное ожирение является наиболее опасным и включает увеличение объема висцеральной жировой ткани в интраабдоминальной области и разрастание эпикардиальной жировой ткани, расположенной в непосредственной близости к миокарду и прилегающим коронарным артериями. Накопление висцеральной адипозной ткани, сопровождающееся хроническим слабым воспалением, связано с инициацией и прогрессией множественных связанных с ожирением нарушений, включая сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию и атеросклероз. В настоящее время считается, что атеросклероз коронарных артерий является основной причиной развития ишемической болезни сердца.

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, отвечающий за секрецию различных адипокинов. Одними из важнейших антиатерогенных адипокинов, секретируемых жировой тканью являются адипонектин и оментин-1. Концентрации адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови снижаются при ожирении, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Оментин-1 экспрессируется в значительных количествах в висцеральной жировой ткани и модулирует связанные с ожирением патологии, оказывая противовоспалительные, антиатерогенные и антиоксидантные эффекты. Низкий уровень циркулирующего оментина-1 ассоциирован с различными метаболическими факторами риска, включая повышенное артериальное давление, увеличенный объем талии и непереносимость глюкозы.

Адипонектин – гормон, секретируемый адипоцитами и регулирующий гомеостаз и метаболизм глюкозы и липидов. Адипонектин может уменьшать воспалительный эффект,

ассоциированный с атеросклерозом. Уровень адипонектина в сыворотке крови снижен у пациентов с заболеваниями коронарных артерий. Адипонектин в плазме ниже у пациентов с ожирением, что указывает на то, что уровень адипонектина может быть полезным в оценке риска развития заболевания коронарных артерий.

Адипонектин оказывает противовоспалительное, антидиабетическое и антиатерогенное действие, взаимодействуя с рецепторами AdipoR1 и AdipoR2. В настоящее время остается актуальным поиск новых терапевтических подходов к профилактике и лечению атеросклероза, в связи с чем, одним из направлений современных исследований является поиск и изучение соединений, усиливающих функции адипонектина. Одним из таких соединений является адипорон – низкомолекулярный агонист рецепторов адипонектина.

В настоящий момент не ясно, какой тип жировой ткани является источником адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в норме и патологии, а изменение экспрессии генов адипонектина и оментина-1, секретируемых как висцеральной, так и подкожной жировой тканью может оказывать влияние на развитие ишемической болезни сердца.

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

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем д.б.н. Пчелиной С.Н. 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. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата лично проводились автором.

3. Достоверность 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. Большинство использованных методик описаны в литературе и используются для выполнения соответствующих измерений.

Результаты работы представлены на российских и международных научных конференциях, в том числе в виде устных и стендовых докладов 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», V 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».

4. Научная новизна и практическая значимость

В данной диссертационной работе впервые была проведена оценка относительного уровня высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в парных образцах эпикардальной 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 эпикардальной жировой ткани снижено при толщине эпикардальной 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. Исследование расширяет представления о роли различных типов жировой ткани в продукции противовоспалительных адипокинов и влиянии на развитие ожирения и ишемической болезни сердца. Полученные данные подчеркивают потенциальную значимость мультимерных форм адипонектина в развитии ишемической болезни сердца.

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

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, среди которых 4 в журналах индексируемых Scopus и Web of Science.

Научные статьи:

1. Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожева И.А., Пантелеева А.А., Мирошникова В.В., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Полякова Е.А., Беркович О.А., 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.
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., 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 // Genetics and Molecular Biology. – 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.

Другие публикации по теме диссертации:

1. Побожева И.А., Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Адипонектин эпикардальной жировой ткани в развитии ишемической болезни сердца // Сборник «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике», (под ред. член-корр. РАЕН Масленникова А.Б.), выпуск 27, Новосибирск, 2018, Академиздат, стр. 63-70.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» соответствует паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки), охватывающей проблемы выяснения значимости тканеспецифичной экспрессии генов антиатерогенных адипокинов жировой ткани, а также регуляции экспрессии генов липидного обмена и воспаления в макрофагах человека.

7. Ценность научных работ соискателя.

Представленные в работе результаты вносят значительный вклад в получение новых фундаментальных знаний о роли антиатерогенных адипокинов адипонектина и оментина-1 в развитии ишемической болезни сердца, в частности о потенциальной значимости мультимерных форм адипонектина. Проведенное впервые исследование влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина имеет особую актуальность для изучения соединений, усиливающих антиатерогенные функции адипонектина, что может способствовать их дальнейшему использованию в терапевтических подходах к лечению атеросклероза.

8. Научная зрелость соискателя

Побожева И.А. выполнила большой объем экспериментальной и теоретической работы по изучению адипокинов адипонектина и оментина-1 в различных типах жировой ткани. При непосредственном участии Побожевой И.А. были выполнены все этапы экспериментальных исследований, а также обработка, анализ, оформление полученных результатов в виде рукописей, опубликованных в высокорейтинговых научных изданиях. Побожева И.А. показала себя как высококвалифицированный, грамотный и ответственный исследователь, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки и обладающий всеми необходимыми знаниями и навыками, присущими специалистам в области генетики.

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 88,27% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Побожевой Ирины Александровны «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 (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 Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую диссертацию Побожевой Ирины Александровны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Мешкова Алексея Николаевича – доктора медицинских наук, руководителя лаборатории молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, (101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3), тел.: +7 (495) 212-07-13, e-mail:

pde@gnicpm.ru, сайт: www.gnicpm.ru, директор: д.м.н., проф., академик РАН Драпкина Оксана Михайловна.

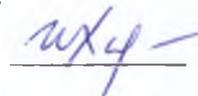
Гарееву Анну Эмировну – доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71) тел.: +7(347) 2356022, e-mail: presid@anrb.ru, сайт: <http://ufaras.ru>, руководитель: д.б.н. Мартыненко Василий Борисович.

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 учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, тел.: +7(499)246-69-80, e-mail: inter@almazovcentre.ru, сайт: <http://www.almazovcentre.ru/>, директор: д.м.н., академик РАН, Евгений Владимирович Шляхто.

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

д.б.н., проф. Хидиятова И.М. (по специальности 1.5.7. Генетика)

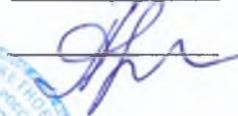


Члены комиссии:

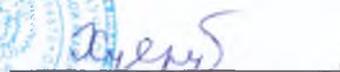
д.б.н., доц. Карунас А.С. (по специальности 1.5.7. Генетика)



д.б.н., Бермишева М.А. (по специальности 1.5.7. Генетика)



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 Корицина Г. Ф.



Дата: 10.07.2023 (Десятого июля две тысячи двадцать третьего года)