

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, доцента Гареевой Анны Эмировны на диссертационную работу Побожевой Ирины Александровны «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной жировой ткани в развитии и течении ишемической болезни сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Побожевой И.А. была выполнена в лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Диссертационная работа посвящена исследованию экспрессии генов адипокинов (адипонектина и оментина-1) в различных видах жировой ткани при ишемической болезни сердца. Сердечно-сосудистые заболевания выступают ведущей причиной смертности во всем мире. В свою очередь, ишемическая болезнь сердца является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Значимым фактором риска развития атеросклероза коронарных артерий, приводящих к развитию ишемической болезни сердца, является ожирение и, связанная с ним, дисфункция жировой ткани. Особую внимание также уделяется особенности анатомического распределения жировой ткани: наиболее опасными считаются абдоминальное ожирение, для которого характерно присутствие большого объема висцеральной жировой ткани в интраабдоминальной области и эпикардиальное, характеризующееся разрастанием эпикардиальной жировой ткани, расположенной в непосредственной близости к миокарду и прилегающим коронарным артериями. Несмотря на анатомическую и функциональную связь эпикардиальной жировой ткани с коронарными артериями и миокардом, механизмы, с помощью которых эпикардиальная жировая ткань влияет на развитие атеросклероза, до конца не изучены. Адипонектин и оментин-1 являются важными антиатерогенными адипокинами, секретируемыми жировой тканью. Однако, в настоящий момент не ясно, какой тип жировой ткани вносит основной вклад в пул адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в норме и патологии. Помимо этого, актуальной задачей остается поиск новых терапевтических подходов к

профилактике и лечению атеросклероза, в связи с чем одним из направлений данного исследования было изучение адипорона – агониста рецепторов адипонектина, усиливающего его функции.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Побожевой И.А. была проведена оценка относительного уровня высокомолекулярного адипонектина в парных образцах эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий, что обуславливает научную новизну, поскольку количество исследований экспрессии генов адипокинов в различных типах жировой ткани единичны в связи с трудностью получения парных образцов. Было показано, что 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 в группе сравнения, что согласуется со снижением уровня мРНК гена адипонектина в данной группе пациентов. Было изучено влияние играющих ключевую роль в развитии атеросклеротических поражений агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина в клетках первичной культуры макрофагов человека.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Побожевой И.А. представляют научный интерес для понимания значимости адипокинов адипонектина и оментина-1 жировой ткани при развитии ишемической болезни сердца. Показанная в исследовании 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 – одним из показателей степени ожирения, подтверждает представления об антиантерогенной роли данных адипокинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании показана потенциальная значимость мультимерных форм адипонектина на развитие ишемической болезни сердца. 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. Проведенное исследование влияния агониста рецепторов адипонектина адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина расширяет представления о воздействии адипорона как на клетки первичной культуры

макрофагов человека, так и на макрофаги линии ТНР-1. Полученные данные вносят вклад в исследования соединений, усиливающих эффекты адипонектина и их потенциальное влияние на развитие атеросклероза.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Побожевой И.А. проведена на достаточно высоком методическом уровне. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, а также основных результатов диссертационной работы обусловлена выполнением на репрезентативных выборках, применением современных методов экспериментальной биологии с использованием биохимических и молекулярно-генетических технологий и статистического анализа, что полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Побожевой И.А. изложена на 120 страницах, написана по традиционному плану: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение исследования, заключение, выводы, список сокращений и список процитированной литературы, содержащий 243 литературных источников содержащем достаточное количество работ последних 5-10 лет. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 35 рисунками.

Во введении автором обосновывается актуальность исследования, а также его новизна и практическая значимость. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В подробном обзоре литературы представлены данные последних лет о патогенезе атеросклероза, роли жировой ткани в развитии ишемической болезни сердца, а также функции и значение основных антиатерогенных адипокинов адипонектина и оментина-1 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны использованные автором методики, что позволяет, при желании, воспроизвести все эксперименты. Следует отметить разнообразие методов исследования, использованных в данной работе: выделение моноцитов периферической крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла с последующим культивированием и воздействием адипорона, определение относительного уровня мРНК генов липидного обмена и воспаления методом полимеразной цепной реакции, определение концентрации исследуемых адипокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, относительного уровня белка высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в жировой ткани методом вестерн-блоттинг и относительного уровня мРНК генов адипонектина и оментина-1 в жировой ткани методом полимеразной цепной реакции.

В Главе «Результаты», представлены результаты определения концентрации адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови и относительного уровня экспрессии генов адипонектина и оментина-1 в

различных типах жировой ткани при ожирении и ишемической болезни сердца. Полученные данные были сопоставлены с антропометрическими и биохимическими характеристиками пациентов. Показано влияние адипорона на экспрессию генов обратного транспорта холестерина в макрофагах человека.

В главе «Обсуждение» подробно сопоставляются все полученные результаты с данными мировой литературы по данному направлению.

В «Заключении» подводятся итоги результатов всех исследований, резюмируются ключевые положения диссертационной работы.

Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат в краткой форме отражает суть диссертационной работы, содержит положения, выносимые на защиту, основные результаты исследования, выводы и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 7 статьях, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 4 из них – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Промежуточные результаты были доложены на российских и международных научных мероприятиях.

Общие вопросы и замечания по работе

Существенных замечаний в работе не обнаружено, однако, имеются отдельные вопросы, в целом не противоречащие положительной оценке работы и не снижающие ее научно-практическую значимость:

1. Как вы можете обосновать отсутствие мужчин в первой выборке и могла ли повлиять половая принадлежность пациентов на результаты исследования?
2. В связи с чем женщинам из первой выборки проводили операции и могли их диагноз повлиять на результаты исследования?
3. Есть ли данные об использовании адипорона в терапии сердечно-сосудистых заболеваний сегодня?

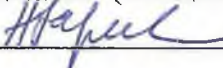
Заключение

Диссертационная работа Побожевой Ирины Александровны на тему «Роль экспрессии генов адипонектина и оментина 1 в эпикардиальной 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) является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологии в целом, в частности в области исследования молекулярно-генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний. 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 Побожева Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук, доцент (специальность 03.02.07 – генетика)

 Гареева Анна Эмировна

«08» ноября 2023 г.

Подпись Гареевой А.Э. заверяю:

Заместитель директора по научной работе Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук,



 Карунас Александра Станиславовна

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.218.01 по диссертационной работе 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).

 Гареева Анна Эмировна

Гареева Анна Эмировна

Адрес места работы: 450054, Республика Башкортостан, город Уфа, Проспект Октября, д. № 71 Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Должность: ведущий научный сотрудник

Телефон организации: +7 (347) 235-60-88

Сайт организации: <http://ufaras.ru>

E-mail оппонента: annagareeva@yandex.ru