

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Мешкова Алексея Николаевича 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. посвящена изучению роли эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани, как эндокринного органа, в развитии ожирения и ишемической болезни сердца (ИБС). ИБС остается ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения РФ. Пандемия COVID-19 так же ухудшает прогноз для пациентов с ИБС и факторами риска. Ожирение и, связанная с ним, дисфункция жировой ткани (ЖТ), является значимым фактором риска развития ИБС. Абдоминальное и эпикардиальное ожирение признается наиболее опасным и включает увеличение объема висцеральной ЖТ в интраабдоминальной области и разрастание эпикардиальной ЖТ, расположенной в непосредственной близости к миокарду и прилегающим коронарным артериями. Накопление висцеральной адипозной ткани связано с инициацией и прогрессированием множественных, связанных с ожирением нарушений, включая сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию и атеросклероз.

ЖТ представляет собой эндокринный орган, отвечающий за секрецию различных адипокинов. Одними из важнейших антиатерогенных адипокинов, секретлируемых ЖТ являются адипонектин и оментин-1. В настоящий момент не ясно, какой тип ЖТ является источником адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови в норме и патологии, а изменение экспрессии генов адипонектина и оментина-1, секретлируемых как висцеральной, так и подкожной жировой тканью может оказывать влияние на развитие ИБС.

Таким образом, цель данной работы - изучение взаимосвязи экспрессии генов адипонектина (*ADIPOQ*) и оментина-1 (*ITLN1*) в эпикардиальной, интраабдоминальной и подкожной жировой ткани с развитием ожирения и ИБС несомненно актуальна.

Научная новизна 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».

В рамках диссертации впервые была проведена оценка относительного уровня высокомолекулярного адипонектина(ВМАН) в парных образцах эпикардальной жировой ткани(ЭЖТ) и подкожной жировой ткани(ПЖТ) у пациентов с ИБС и пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий и показано, что содержание ВМАН в ЭЖТ снижено при толщине ЭЖТ более 8 мм, а уровень ВМАН в ПЖТ ниже у пациентов с ИБС, чем у обследованных без признаков клинически значимого атеросклероза коронарных артерий, что согласуется со снижением уровня мРНК гена *ADIPOQ* в данной группе пациентов.

Оценка уровня оментина-1 в парных образцах ЭЖТ и ПЖТ выявила низкий уровень белка оментина-1 в ЭЖТ у лиц с избыточной массой тела, как у пациентов с ИБС, так и в группе сравнения, а также отрицательную корреляцию уровня мРНК гена *ITLN1* и белка оментина-1 в ЭЖТ с ИМТ.

Впервые было 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.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Результаты, полученные в ходе проведения данного исследования, позволяют расширить представления о значении адипокинов адипонектина и оментина-1 жировой ткани в развитии ИБС. Сниженная концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина и оментина-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС, а также их корреляция с индексом массы тела подтверждает представления об антиантерогенной роли данных адипокинов в патогенезе ССЗ.

В работе было показано снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также экспрессии гена адипонектина и снижение уровня высокомолекулярного адипонектина в ПЖТ у пациентов с

ИБС. В то же время разрастание ЭЖТ до 8 мм у пациентов с ИБС характеризовалось снижением высокомолекулярного адипонектина в эпикардальной жировой ткани. Полученные данные могут говорить о потенциальной значимости именно мультимерных форм адипонектина на развитие ИБС.

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 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 состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов, заключения, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 243 источника, из них 29 источников на русском языке и 214 на английском языке. Работа изложена на 120 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 9 таблицами, 35 рисунками.

Во введении автор четко обозначает актуальность проблемы и формирует цели и задачи исследования. Обзор литературы, посвящен анализу литературных данных, касающихся факторов риска ИБС, роли дислипидемии и ожирения в патогенезе ИБС, функции адипонектина и оментина-1 в организме человека. Из проведенного автором литературного анализа состояния проблемы логично вытекают сформулированные им задачи исследования.

Глава «Материалы и методы» отражает высокий методический уровень данной диссертации, в ней подробно и грамотно описаны, использованные автором методы.

Глава «Результаты» разделены на подразделы, в которых изложены результаты отдельных этапов работы. Сами результаты изложены четко, хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами и активно обсуждаются автором в главе «Обсуждение». Достоверность результатов не вызывает сомнений. В заключении автор обобщает результаты выполненных исследований, а также обосновывает перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, полностью отражают результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Диссертация хорошо структурирована, изложена ясно, без повторов и отклонений от темы. Автореферат полностью соответствует требованиям оформления и достаточно полно отражает основные результаты диссертационного исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

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). Полученные в диссертационной работе результаты были доложены на российских и международных научных мероприятиях.

Общие вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации и в автореферате нет. Однако имеется один вопрос:

1. Как бы Вы оценили потенциальную перспективу использования адипорона или его аналогов в клинической практике?

Вопрос носит исключительно дискуссионный характер и не снижает научно-практической ценности работы.

Заключение

Диссертационная работа Побожевой Ирины Александровны на тему «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) является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных

задач, имеющих важное значение для биологии в целом, в частности в области исследования молекулярного патогенеза 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:

руководитель Института персонализированной терапии и профилактики Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (специальность 3.1.20 — Кардиология, 1.5.7 – Генетика)


Мешков Алексей Николаевич

30.10.2023 г.

Подпись Мешкова А.Н. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук.


Поддубская Елена Александровна

Согласен 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).


Мешков Алексей Николаевич

Мешков Алексей Николаевич

Адрес места работы: 101000, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: руководитель Института персонализированной терапии и профилактики

Телефон организации: +7 (495) 212-07-13

Сайт организации: gnicpm.ru

E-mail оппонента: meshkov@lipidclinic.ru