

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 21.2.058.07 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.03.2023 № 8

О присуждении Колесниковой Ирине Максимовне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: «Особенности таксономического состава бактериальной ДНК крови и содержания нейротрофинов у больных с ожирением» по специальностям 1.5.4. – Биохимия и 1.5.3 – Молекулярная биология принята к защите 29.12.2022, протокол № 10 , диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Колесникова Ирина Максимовна 1990 года рождения, в 2012 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, работает в должности старшего преподавателя кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Шестопалов Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Румянцев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- Лукашева Елена Васильевна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»;

- Буздин Антон Александрович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института персонализированной онкологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию, принципиальных замечаний нет, но возникли вопросы уточняющего характера, на которые диссертант дал развернутые ответы.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») (Москва), предоставила положительный отзыв на диссертацию Колесниковой И.М., подписанный доктором биологических наук, главным научным сотрудником лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Гмошинским Иваном Всеволодовичем и доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Ефимочкиной Натальей Рамазановной и утвержденный директором ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Никитюком Дмитрием Борисовичем (протокол № 1 от 19 января 2023г).

Отзыв указывает, что разработанные в работе Колесниковой И.М. методические подходы допускают их масштабирование и трансляцию в практическое здравоохранение и могут быть востребованы в научных учреждениях, выполняющих фундаментальные и клинические метагеномные исследования, а также ведущие работы по развитию высокопроизводительных методов геномного секвенирования для целей клинической диагностики.

В отзыве имеются замечания, касающиеся оформления работы, стиля изложения выводов, использования термина «микробиом крови», присутствия в тексте ограниченного количества ошибок в знаках препинания и несогласованных предложений, которые не снижают высокую оценку работы в целом. К диссертанту также имеются вопросы, на которые он дал развернутые ответы.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, по теме диссертации, 4 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, и 12 тезисов

научно-практических конгрессов и конференций, отражающих основные результаты проведенного исследования.

Общий объем публикаций составил 3,6 печатных листа и содержит 84 % авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Колесникова И.М. Влияние метаболического типа ожирения на микробиом крови / Шестопапов А.В., Колесникова И.М., Гапонов А.М. и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т.25, №2. – С. 35-41.

2. Kolesnikova I.M. Influence of Obesity and Its Metabolic Type on the Serum Concentration of Neurotrophins / Kolesnikova I.M., Rumyantsev S.A., Volkova N.I. et al. // *Neurochemical Journal*. – 2022. – Vol. 16, №2. – P. 200-206. [Колесникова И.М. Влияние ожирения и его метаболического типа на сывороточную концентрацию нейротрофинов / Колесникова И.М., Румянцев С.А., Волкова Н.И. и др. // *Нейрохимия*. – 2022. – Т.39, №2. – С. 184-192].

3. Kolesnikova I.M. Relationship between Neutrophins and Gut Microbiome in Various Metabolic Types of Obesity / Kolesnikova I.M., Gaponov A.M., Roumiantsev S.A. et al. // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2022. – Vol. 58, №4. – P. 986-1000. [Колесникова И.М. Взаимосвязь содержания нейротрофинов и кишечного микробиома при различных метаболических типах ожирения / Колесникова И.М., Гапонов А.М., Румянцев С.А. и др. // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 2022. – Т.58, №4. – С. 298-310.].

На автореферат поступили отзывы от:

Быкова Ильи Михайловича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве отмечено, что результаты диссертационного исследования Колесниковой И.М. получены на значительной выборке пациентов и обработаны с использованием адекватных статистических методик, что отражает их высокую достоверность. Критических замечаний к автореферату нет;

Васиной Любови Васильевны, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Комаровой Екатерины Федоровны, доктора биологических наук, профессора РАН, заведующего кафедрой биомедицины (и психофизиологии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв указывает, что особенностью работы Колесниковой И.М. является установление влияния не только ожирения, но его метаболического фенотипа на состав бактериальной ДНК крови. Кроме того, отмечена высокая наглядность представленных результатов, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области изучения роли микробиоты в функционировании макроорганизма, в том числе при ожирении.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что доля семейств *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Prevotellaceae* в общем пуле бактериальной ДНК крови определяет разнообразие микробиома крови, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Метаболически нездоровое ожирение ассоциировано с увеличением доли семейств *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Prevotellaceae* в общем пуле бактериальной ДНК крови и увеличением разнообразия микробиома крови, тогда как метаболически здоровое ожирение не приводит к подобным изменениям.

- показано, что у здоровых доноров и пациентов с метаболически здоровым фенотипом ожирения разнообразие микробиома кала обратно коррелирует с

разнообразием бактериальной ДНК крови, а у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения наблюдается положительная корреляция, что указывает на качественное различие молекулярных механизмов регуляции сигнального пути «микробиота – кишечник – мозг»;

- обнаружено, что ожирение любого метаболического фенотипа сопровождается снижением сывороточной концентрации NGF, тогда как содержание BDNF у пациентов с ожирением схоже со здоровыми донорами;

- выявлено, что при ожирении наблюдается влияние конститутивных таксонов кишечного микробиома на уровень BDNF, что не характерно для здоровых доноров, у которых отмечено влияние только минорных таксонов. Ожирение любого метаболического фенотипа приводит к появлению взаимосвязи «кишечный микробиом – NGF», тогда как у здоровых доноров такая связь отсутствует;

- установлено, что концентрации сывороточных BDNF и NGF не зависят от содержания основных таксонов микробиома крови, однако для пациентов характерен уникальный спектр минорных таксонов, чье содержание взаимосвязано с уровнями сывороточных нейротрофинов. Причем спектр таких таксонов зависит от наличия или отсутствия ожирения, а также его метаболического фенотипа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные результаты позволяют углубить имеющиеся данные о микробиоме крови и его изменениях при ожирении, а также расширяют наши представления о регуляторной роли бактериальной ДНК крови, включая ее роль в формировании сывороточного пула нейротрофинов. Кроме того, проведенное исследование позволило выявить еще один параметр, отличающий метаболически здоровый фенотип ожирения от метаболически нездорового фенотипа – разнообразие микробиома крови.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в выявленной диссертантом взаимосвязи «кишечная микробиота – NGF» у пациентов с ожирением. Учитывая сложности с применением рекомбинантного NGF, связанные с активацией ноцицептивной системы, представляется перспективным модуляция кишечной микробиоты с

целью влияние на синтез и секрецию NGF именно у таких пациентов. Также выявленное усиление бактериальной транслокации у пациентов с метаболически нездоровым ожирением, может стать теоретическим основанием для разработки новых подходов в диагностике и лечении ожирения.

Результаты диссертационной работы были внедрены в научно-практическую деятельность лаборатории «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; лаборатории молекулярных механизмов клеточного гомостаза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук и научно-исследовательские лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Оценка достоверности результатов исследования выявила: количественную и качественную сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами последних публикаций других авторов, выполненных по схожей тематике; результаты, приведенные соискателем, получены с использованием современных и широко применяемых биохимических методов исследования и подходов молекулярной биологии; выводы аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 99,47%.

Личный вклад соискателя заключается в разработке подхода к анализу массива данных таксономического состава бактериальной ДНК крови, включая участие в планировании и формировании дизайна исследования, участие в сборе материала и его пробоподготовке, проведения иммуноферментного анализа, формирование базы данных, сопоставление и анализ результатов биохимических и молекулярно-генетических исследований с клиническими данными, биоинформационный анализ результатов метагеномного секвенирования с использованием базы данных BRENDA, адекватное описание полученных

результатов, проведение статистического анализа с учетом особенностей полученной выборки, их интерпретация и формирование выводов, подготовка и публикация статей в научно-практических журналах, представление результатов на научно-практических конференциях.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные результаты диссертации.

На заседании 23 марта 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Колесниковой Ирине Максимовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.4 – Биохимия (биологические науки) и 3 доктора наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета и 3 человека, введенных в состав совета с правом решающего голоса, проголосовали: за присуждение ученой степени – 24, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор
24.03.2023г.




Кузнецов Д.А.


Кягова А.А.