

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Колесниковой Ирины Максимовны на тему: «Особенности таксономической принадлежности бактериальной ДНК крови и содержания нейротрофинов у больных с ожирением» по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.3. Молекулярная биология

Ожирение представляет собой актуальную проблему практического здравоохранения, учитывая неблагоприятную тенденцию роста количества пациентов, страдающих ожирением, во всем мире. Помимо снижения качества жизни таких пациентов, ожирение приводит к увеличению риска эндокринологических, сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний. Поражение центральной и периферической нервных систем является распространенным осложнением ожирения, значительно повышающем риск инвалидизации этих пациентов. Однако в патогенезе ожирения на сегодняшний день все еще остается много «белых пятен», что объясняет актуальность исследования в данной области.

С начала ХХI века стало уделяться значительное внимание роли микробиома в контексте развития патологий, включая ожирение. Кишечный микробиом принимает значительное участие в энергетическом обмене: осуществляет переваривание питательных веществ, негидролизуемых ферментами человека, синтезирует ряд витаминов, незаменимых аминокислот, а также короткоцепочечные жирные кислоты, представляющие собой один из основных энергетических субстратов для кишечника и печени. Кроме того, из просвета кишечника и через другие внешние барьеры происходит транслокация бактериальной ДНК в кровь, что приводит к формированию «микробиома крови», роль которого в развитии патологий остается неясной. Также кишечный микробиом участвует в двунаправленном взаимодействии с центральной нервной системой, которое известно как ось «микробиота – кишечник – мозг». В рамках данной оси наиболее известными

мессенджерами являются короткоцепочечные жирные кислоты и метаболиты триптофана. Гипотезой исследования Колесниковой И.М. стало предположение, что бактериальная ДНК крови, для которой описаны сигнальные пути, представляет собой сигнальную молекулу в оси «микробиота – кишечник – мозг» и может принимать участие в регуляции уровня нейротрофинов NGF и BDNF, способствующих выживанию клеток нервной системы. Всесторонняя разработка данного вопроса открывает реальные перспективы формирования новых подходов к лечению и профилактике ожирения, а также неврологических последствий ожирения, что демонстрирует актуальность проведенного исследования.

На основании глубокого анализа литературных данных автором были четко сформулированы цель и пять задач исследования, логически связанные между собой. Участники исследования были разделены в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Кроме того, интересной особенностью работы стало разделение пациентов с ожирением по их метаболическому фенотипу на лиц с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением.

Автором был проведен анализ состава бактериальной ДНК крови, вплоть до уровня семейств, тогда как большинство исследований подобного рода ограничиваются уровнем филумов. Было показано, что микробиом крови у лиц без ожирения и пациентов с метаболически здоровым фенотипом, в целом, схож, тогда как у пациентов с метаболически нездоровым ожирением наблюдаются выраженные изменения, связанные с преобладанием *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Prevotellaceae*. Так как данные таксоны характерны для кишечного микробиома автор делает вывод, что при метаболически нездоровом ожирении усиливается транслокация бактериальной ДНК из кишечника. Это предположение также подтверждается положительным влиянием разнообразия кишечного микробиома на разнообразие бактериальной ДНК крови, что было характерно только для

группы пациентов с метаболически нездоровым фенотипом, но не для здоровых лиц и пациентов с метаболически здоровым ожирением.

Несмотря на то, что автору не удалось обнаружить различий в содержании нейротрофинов у пациентов с разными метаболическими фенотипами ожирения, полученные результаты показали различное влияние микробиома кала и крови на уровень NGF и BDNF у исследуемых групп. Кроме того, перспективным выглядит выявленная связь между кишечным микробиомом и NGF у пациентов с ожирением, что может стать основанием для разработки принципиально новых эффективных подходов к лечению ожирения и ассоциированных с ним неврологических осложнений. Таким образом работа Колесниковой И.М. обладает несомненным научно-практическим значением.

Научная новизна диссертационного исследования Колесниковой И.М. заключается в том, что автор показал влияние метаболического фенотипа ожирения на состав бактериальной ДНК крови. Кроме того, исследована взаимосвязь между уровнем нейротрофинов и бактериальной ДНК крови и кала у лиц с нормальной массой тела и ожирением при его разных метаболических фенотипах.

Значительное количество участников исследования (n=243) позволил получить большой массив экспериментальных данных. В работе были использованы современные методы биохимического и молекулярно-генетического анализа, такие как иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция, с последующей адекватной статической обработкой данных. Совокупность большого количества экспериментального материала, современных методик и статистического анализа позволила получить интересные результаты и демонстрирует обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных на их основе.

Диссертация изложена на 132 страницах, структура которой соответствует требованиям ВАК и включает разделы: введение, обзор

литературы, материалы и методы, 2 главы собственных результатов, обсуждение результатов, выводы, а также списка использованных сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 188 источников, большинство из которых имеют давность публикации не более 5 лет.

Материалы диссертации прошли апробацию на многочисленных российских и международных научных форумах. Данные проведенных исследований опубликованы в форме 12 тезисов докладов в материалах конференций и 4 статьях в журналах, их них: 1 статья в журнале, входящем в перечень ВАК, и 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Так же, как и диссертация, автореферат написан хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирован рисунками и диаграммами.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. Однако в процессе рецензирования диссертационной работы возник ряд вопросов:

- Почему бактериальная ДНК не разрушаются в крови, когда в плазме присутствуют нуклеазы?
- Как можно себе представить механизм транслокации бактериальной ДНК из просвета кишечника в кровь? Почему ДНК одних бактерий переходит из кишечника в кровь, а других нет?

Заключение

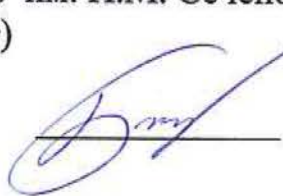
Таким образом, диссертационная работа Колесниковой Ирины Максимовны «Особенности таксономической принадлежности бактериальной ДНК крови и содержания нейротрофинов у больных с ожирением» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора А.В. Шестопалова и доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН С.А.

РАН С.А. Румянцева, содержащей новое решение актуальной научной задачи, а именно – особенностей таксономического состава микробной ДНК крови у пациентов с разными метаболическими типами ожирения и его взаимосвязи с уровнем сывороточных нейротрофинов, имеющей существенное значение для специальностей 1.5.4. Биохимия и 1.5.3. Молекулярная биология.

Диссертация Колесниковой Ирины Максимовны 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 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.3. Молекулярная биология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (03.00.03 - Молекулярная биология)
главный научный сотрудник Института персонализированной онкологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 /Буздин Антон Александрович/

тел.: +7(916)3891019 e-mail: bu3din@mail.ru
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

