

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 вызывает растущую озабоченность во всем мире. Распространенность ожирения резко возросла в развитых странах за последние 2–3 десятилетия. Переход от сельской аграрной к городской экономике ускорил появление ожирения и в развивающихся странах, что сопровождается смещением общей нагрузки на здоровье от инфекционных заболеваний и недоедания на западные хронические заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, рак и диабет. Распространенность ожирения предвещает рост во всем мире тех хронических заболеваний, которые связаны с ожирением, прежде всего, ишемической болезни сердца, смертность от которой снизилась в развитых странах в конце 20-го века.

Наряду с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний ожирение способствует развитию метаболического синдрома, нарушения липидного обмена, воспаления, резистентности к инсулину или выраженному диабету. Само по себе наличие метаболического синдрома не может предсказать глобальный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Но абдоминальное ожирение — наиболее распространенное проявление метаболического синдрома — является маркером «дисфункциональной жировой ткани» и имеет центральное значение в клинической диагностике. Хотя ожирение является фактором риска инсулинорезистентности и диабета 2 типа, а также значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, не все пациенты с ожирением являются инсулинорезистентными или имеют высокий риск развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Это объясняет, почему ожирение является плохо определенным

модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими факторами, такими как гипертония, курение и холестерин (высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)/низкий уровень ЛПВП). Вследствие ожирения наблюдается дисфункция во многих тканях, в том числе в печени, поджелудочной железе, почках и сосудах. Накопленные данные также связывают ожирение с несколькими неврологическими расстройствами. Хотя ЦНС и периферическая нервная система совершенно различны по форме и функциям, обе они подвержены дисфункции, вызванной ожирением, что позволяет предположить, активацию общих механизмов ожирением. Ожирение вызывает компоненты метаболического синдрома, тесно связанные с неврологическими нарушениями (например, существует тесная связь между резистентностью к инсулину и снижением когнитивных функций). Как показали данные литературы, микробиота кишечника оказывает существенное влияние на развитие патологических процессов в организме, в том числе и на неврологические нарушения. Можно было ожидать, что несколько механизмов могут взаимодействовать в неврологической дисфункции, и установление прямой причинно-следственной связи ожирения с неврологическими осложнениями является сложной и **актуальной задачей**. В диссертационной работе Колесниковой И.М. была **четко сформулирована цель** - изучить один из аспектов влияния ожирения на неврологическую дисфункцию через изменение содержания нейротрофинов, причем были поставлены задачи, которые предполагали получение данных о влиянии таксономического состава микробиоты кишечника на бактериальную ДНК крови и содержание нейротрофинов в сыворотке крови у здоровых доноров и пациентов с различными типами ожирения.

В обзоре литературы полно представлены известные к настоящему времени достижения ученых по рассматриваемой в диссертации проблеме. В первой части обзора собрана информация о взаимосвязи кишечной микробиоты с ожирением. В частности, выделяются несколько влияющих на

энергетический обмен факторов, таких как желчные кислоты и, так называемые, короткоцепочечные жирные кислоты и анализируются механизмы их регуляторного действия в организме. Не обойден вниманием факт переваривания представителями кишечной микрофлоры углеводов пищи, которые не подвергаются действию пищеварительных ферментов человека, что существенно повышает реальную калорийность пищи. Важно, что увеличение кишечной проницаемости при ожирении вследствие рассмотренных автором причин приводит к всасыванию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), к которым относятся липополисахариды, дополнительно способствующие развитию воспаления, инсулинорезистентности и увеличению массы тела. Одним из PAMPs являются микробные ДНК, попадающие в организм, в основном, из кишечника и вызывающие различные эффекты в организме, включая формирование системного воспаления и инсулинорезистентности. Автор детально обсуждает поражение нервной системы при ожирении и роль нейротрофинов, а также их связь с кишечной микробиотой. Таким образом, в обзоре содержится вся информация, необходимая для обоснования цели и задач диссертационной работы. Хочется отметить, что обзор литературы современен, информативен, но при этом не перегружен, читается легко и с интересом.

Лабораторные исследования были проведены при использовании биологических материалов от большого количества пациентов. В диссертационной работе были использованы стандартные биохимические и микробиологические подходы и адекватные методы математического анализа.

Важным явилось выделение группы пациентов с метаболически нездоровым ожирением, которое позволило получить интересные научные результаты.

Для анализа в работе был использован объемный массив экспериментальных данных. Эти данные были получены от большого количества людей разного возраста, которые по ряду критериев

первоначально были разделены группу 1 - здоровых доноров и на группу 2 – пациентов с ожирением. К достоинствам работы следует отнести разделение пациентов с ожирением на группу МЗО и МНЗО. Именно это позволило получать во многих экспериментах результаты, характеризующиеся достоверными изменениями. Интересным результатом такого разделения является сильное различие по возрасту. Так, средний возраст доноров первой группы – 39,6 лет, а средний возраст пациентов с ожирением – 49,8 лет. Эти цифры указывают на то, что после 40 лет пациенты начинают набирать вес, что сопровождается ухудшением липидного обмена, углеводного обмена, снижением чувствительности к инсулину.

Важным результатом является обнаружение увеличения всасывания у МНЗО пациентов ДНК облигатных анаэробов, на долю которых приходится более половины бактериальной ДНК кишечника, что дополнительно подтверждает увеличение кишечной проницаемости у таких пациентов. В крови пациентов с ожирением увеличивается также содержание ДНК, источником которых являются обитатели почв и вод, что соотносится с увеличением площади поверхности кожи и повышенной проницаемостью кожного барьера. Анализ влияния разнообразия кишечного микробиома на разнообразие микробиома крови у пациентов с МНЗО также указал на повышенную проницаемость кишечника и дал возможность сделать вывод о том, что транслокация бактериальной ДНК из кишечника является основным источником, формирующим микробиом крови. Важным в работе является получение данных об особенностях таксономического состава крови для пациентов с различными типами ожирения, в частности то, что у пациентов с МЗО присутствие в крови ДНК *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Prevotellaceae* статистически не отличается от содержания ДНК этих микроорганизмов в крови здоровых доноров. Автору удалось проанализировать большой объем данных и найти некоторые взаимосвязи при ожирении между конститутивными таксонами кишечной микробиоты и содержанием нейротрофинов в крови.

Диссертационная работа изложена на 132 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», двух глав результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 188 источников. Диссертация хорошо иллюстрирована 22 рисунками и 24 таблицами.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, хорошо обоснованы и полностью подтверждены приведенными экспериментальными результатами.

Основные результаты диссертации опубликованы в научной печати. Так, по теме диссертации опубликованы 4 статьи, из них 1 статья в журнале, входящем в перечень ВАК, и 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных и Web of Science.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Замечания:

1. Как полученные результаты о снижении сывороточной концентрации NGF соотносятся с имеющимися литературными данными, демонстрирующими повышение плазменной концентрации этого нейротрофина при метаболическом синдроме (например, Bulló M и соавт. 2007, doi: 10.1530/EJE-06-0716)?

2. Имеются данные, свидетельствующие, что степень декомпенсации углеводного обмена у пациентов с СД коррелирует с экспрессией BDNF (Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А., 2020). С чем вы связываете отсутствие влияния ожирения и его метаболического фенотипа на уровень BDNF в сыворотке?

Заключение:

Таким образом, диссертационная работа И.М. Колесниковой «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. Румянцева содержащей новое решение актуальной научной задачи, расширяющей понимание патогенеза ожирения, а именно – влияния метаболического фенотипа ожирения на состав бактериальной ДНК крови и на уровень нейротрофинов сыворотки, 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.)

Официальный оппонент:

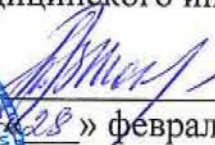
доктор биологических наук (03.00.04 – «Биохимия»), профессор
профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова ФГАОУ ВО
Российского университета дружбы народов (РУДН)

 /Лукашева Елена Васильевна/
«28» февраля 2023

тел.: +7(495) 4345131, e-mail: lukasheva-ev@rudn.ru
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8,

Подпись Лукашевой Е.В. заверяю
Ученый Секретарь Медицинского института РУДН



 /Максимова Татьяна Владимировна/
«28» февраля 2023