

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Благонравова Михаила Львовича на диссертацию Тофило Марии Александровны на тему «Роль ассоциированных с адипогенезом микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. МикроРНК – группа молекул, регулирующих экспрессию генов, изучение роли которых в физиологических и патологических процессах представляет большой научный интерес на современном этапе развития фундаментальной медицины. Необходимо отметить, что исследование свойств микроРНК отличается высокой степенью сложности, что обусловлено нестабильностью коротких (порядка 20 нуклеотидов) молекул микроРНК, многоэтапностью методики идентификации. К настоящему времени получены новые данные об участии микроРНК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, опухолевого роста, включая процессы метастазирования и т.д. Накоплен определённый массив данных об изменениях экспрессии микроРНК при ожирении и нарушении толерантности к глюкозе. Вместе с тем, участие микроРНК, ассоциированных с адипогенезом, в развитии инсулинорезистентности, изучено недостаточно. Принимая во внимание данное обстоятельство, можно с уверенностью сказать, что исследование роли микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении является важной задачей современной патологической физиологии. Таким образом, тема диссертации актуальна и значима как для медико-биологических наук, так и практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность сформулированных автором научных положений, выводов и рекомендаций

не вызывает сомнений. Обследованные группы женщин сформированы корректно на основании клинических и лабораторных исследований с учетом наличия ожирения и тяжести нарушения чувствительности к инсулину. Представленные в диссертационной работе данные получены с использованием современных информативных методов исследования – молекулярно-генетических, иммуноферментного анализа. Полученные в ходе исследований числовые данные проанализированы с помощью адекватных статистических методов с использованием информативных критериев для выявления различий между обследованными группами и определения взаимосвязи между показателями, характеризующими экспрессию микроРНК и состояние углеводного и липидного обменов. Таким образом, тщательно разработанный план диссертационной работы, методически грамотно выполненные исследования и тщательный анализ полученных результатов позволили автору получить достоверный фактический материал и сделать обоснованные выводы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций основана на анализе фактического материала, полученного в проведенном исследовании у женщин, корректно разделенных на обследованные группы и подгруппы метаболически компрометированных и некомпрометированных пациенток, с помощью современных методов исследования, лабораторного оборудования и реактивов.

Результаты работы апробированы на научно-практических конференциях с постерными и устными докладами. Полученные в исследовании результаты послужили основой для формирования электронной базы данных, на которую получено свидетельство о государственной регистрации. Результаты и научные положения, сформулированные в ходе проведенного диссертационного исследования, отражены в 12 научных работах, из них – 4 статьи в рецензируемых

журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

Очевидна новизна диссертационной работы, поскольку основным объектом исследования являются микроРНК – обнаруженные относительно недавно новые формы РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Впервые исследовалось содержание miR-29b, -126, -132, -143, -155 и -375 у пациенток, страдающих ожирением, в висцеральной жировой ткани и в циркулирующей крови. Получены новые данные о взаимосвязи miR-29b, -126, -132, -143, -155 и -375 в висцеральном жире и крови с антропометрическими данными обследуемые и с показателями углеводного и липидного обмена, а также о взаимосвязи уровня микроРНК в висцеральной жировой ткани и в сыворотке крови. Впервые исследовалось участие микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности.

Совокупность полученных результатов позволила автору охарактеризовать характер участия изученных микроРНК в развитии инсулинорезистентности и отнести к проинсулинорезистентным miR-29b, -126, -143 и -375, а к антиинсулинорезистентным – miR-132 и -155. По результатам диссертационного исследования сформулированы практические рекомендации о перспективах использования в медицине нового класса регуляторных молекул – микроРНК.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Результаты данной диссертационной работы расширяют представления об участии эпигенетических регуляторов – микроРНК – в патогенезе инсулинорезистентности и открывают новые перспективы их практического применения в медицине.

Материалы исследования целесообразно использовать для преподавания дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» студентам медицинских вузов, обучающимся по программам специалитета.

Апробированная в настоящем исследовании и детально описанная в диссертационной работе методика выделения и определения экспрессии микроРНК, особенно в висцеральной жировой ткани, будет востребована специалистами молекулярно-генетических лабораторий.

Оценка содержания диссертации. План диссертационного исследования тщательно проработан. Работе построена по традиционной схеме и включает в себя введение, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение), выводы, практические рекомендации и библиографический список. Диссертация содержит достаточное количество рисунков и таблиц (10 и 19 соответственно), позволяющих в необходимой мере обобщить полученные результаты и понять логику обсуждения комплекса данных для оценки их взаимосвязей.

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации и отражает суть полученных результатов.

Во введении подчеркивается актуальность темы исследования, указаны цель и задачи, новизна, научная и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» включает современные данные научных исследований, относящихся к теме настоящего исследования, и базируется на материале 266 источников, из которых 16 отечественных и 250 зарубежных.

Глава «Материал и методы исследования» заслуживает особого внимания, в ней детально описано выполнение молекулярно-генетических методик и расчет показателей характеризующих экспрессию микроРНК. В главе указаны критерии формирования групп и подгрупп обследуемых женщин, тест-системы и оборудование для биохимических исследований, использованные в работе методики и критерии статистического анализа полученных данных.

Корректность формирования групп и подгрупп пациентов подтверждена результатами клинического и лабораторного обследования, представленными в третьей главе.

Четвертая глава диссертации описывает результаты расчета экспрессии микроРНК – miR-29b, -126, -132, -143, -155 -375 – в крови и висцеральной жировой ткани метаболически компрометированных женщин, больных ожирением, по сравнению с женщинами без метаболических расстройств.

В пятой главе приведены результаты изучения наличия и силы корреляционных связей между уровнями экспрессии микроРНК и антропометрическими, биохимическими показателями в группах и подгруппах у метаболически компрометированных женщин.

В заключительной главе диссертации обобщаются и обсуждаются результаты, приведенные в предыдущих главах собственных исследований. На основании интерпретации выявленных статистически значимых различий изученных показателей между обследованными группами и подгруппами пациенток, корреляционных связей между полученными результатами, их сопоставления с данными научных публикаций автор делает заключение об ассоциации характера изменения экспрессии микроРНК с процессами адипогенеза и инсулинорезистентности, а также перспективы их практического применения в медицине.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования. Полученные результаты имеют большое значение для дальнейшего развития патологической физиологии.

Несмотря на общее положительное впечатление о работе, при знакомстве с ней возник ряд отдельных замечаний и вопросов к автору.

Замечания:

1. Понятие «контрольная группа» применимо к экспериментальным исследованиям. Для работ, проводимых в клинике, лучше использовать словосочетание «группа сравнения».

2. Если отмечено, что в группы исследования были включены только лица женского пола, то упоминание мужского пола в качестве критерия исключения является излишним. То же самое касается и возраста: в критериях включения уже указан возрастной диапазон.
3. Отдельные рисунки имеют низкое качество графики и трудно в этой связи воспринимаются (особенно в автореферате).
4. Имеется ряд опечаток и стилистических погрешностей в тексте диссертации.

Вопросы:

1. В главе «Материал и методы исследования» при описании дизайна исследования автор указывает следующие критерии исключения при формировании групп: онкологические заболевания в анамнезе, наличие сердечно-сосудистой, лёгочной патологии, СД 1 типа и других нарушений обмена веществ. Являлись ли при этом критериями исключения заболевания эндокринной, выделительной систем и ЖКТ (кроме хронического калькулёзного холецистита)?
2. Учитывая патогенетическую взаимосвязь исследуемых в работе патологических состояний, чем можно объяснить обнаруженные отличия в уровнях miR-132 и -375 в жировой ткани и в сыворотке крови при изолированном алиментарно-конституциональном ожирении и его сочетании с инсулинорезистентностью и СД 2 типа?

Необходимо отметить, что вышеуказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Тофило Марии Александровны на тему «Роль ассоциированных с адипогенезом микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Е.Н. Егоровой,

содержащей новое решение актуальной научной задачи, направленной на выявление роли микроРНК, ассоциированных с адипогенезом, в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении, имеющей существенное значение для патологической физиологии.

Диссертация Тофило Марии Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (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 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а ее автор, М.А. Тофило, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой общей патологии и
патологической физиологии имени
В.А. Фролова Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»,
доктор медицинских наук
(14.03.03 патологическая физиология),
профессор

Благонравов Михаил Львович

« 25 » апреля 2022 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Благонравова Михаила Львовича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
кандидат фармацевтических наук, доцент



Т.В. Максимова

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Телефон: +7(495) 434-95-24

Адрес электронной почты: blagonravov-ml@rudn.ru