

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны 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 диссертационной работы

В современном обществе весьма распространенными остаются метаболические расстройства, такие как ожирение и инсулинорезистентность, провоцирующие развитие широкого круга тяжелых заболеваний – сахарного диабета 2 типа, патологии сердца и сосудов, опорно-двигательного аппарата. В связи с этим приходится признать, что и в настоящее время продолжают оставаться актуальными вопросы патогенеза инсулинорезистентности. Тем более, что диссертация М.А. Тофило посвящена изучению роли в этом процессе обнаруженных только в конце XX века малых некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне – микроРНК.

Первоначально изучение функции микроРНК проводилось в отношении физиологических процессов, таких как дифференцировка тканей и морфогенез, затем основным направлением исследования микроРНК стало их участие в онкогенезе и метастазировании. В настоящее время имеется понимание, что изменение экспрессии определенных микроРНК может быть ассоциировано с развитием широкого круга заболеваний – онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринологических и других. В связи с этим, изучение роли микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при ожирении является актуальным направлением научного поиска в фундаментальной медицине.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование хорошо продумано и спланировано, текст диссертации имеет логичное деление на главы.

Деление обследованных женщин на группы и подгруппы основано на верификации их метаболического статуса по клиническим и лабораторным показателям. В работе использовано определение комплекса антропометрических параметров, маркеров углеводного и липидного обменов рациональных для диагностики наличия ожирения и толерантности к глюкозе.

Проведена статистическая обработка результатов антропометрических, биохимических и молекулярно-генетических исследований у лиц, различающихся по чувствительности к глюкозе и наличию ожирения, с применением адекватных методов и критериев. При этом автором использованы описательная статистика, а также проверка достоверности межгрупповых различий и корреляционный анализ согласно типу распределения выборочных данных.

Анализ выявленных различий лабораторных показателей между группами и подгруппами обследованных женщин позволил сформулировать выводы о направленности изменения экспрессии микроРНК в зависимости от уровня инсулинорезистентности и определить роль микроРНК-29b, -126, -143 и -375 как проинсулинорезистентных, а микроРНК-132 и -155 как антиинсулинорезистентных. Результаты корреляционного анализа у больных ожирением показали наличие достоверной взаимосвязи между уровнями микроРНК и антропометрическими параметрами, микроРНК и показателями углеводного и липидного обменов.

Таким образом, сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы комплексом полученных в исследовании результатов, подвергнутых адекватному статистическому

анализу, и их сопоставлением с информацией международных баз данных о молекулярных мишенях микроРНК и сигнальных путях инсулинорезистентности и адипогенеза.

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов

Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов определяется использованием актуальных критериев оценки ожирения, чувствительности к глюкозе, современных лабораторных методов, оборудования и реактивов, а также адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна диссертационного исследования связана с изучением уровней экспрессии одноименных микроРНК, ассоциированных с адипогенезом, в висцеральной жировой ткани и в крови, расчетом силы корреляционной связи между ними. Автором показано наличие статистически значимых взаимосвязей уровней микроРНК с концентрациями маркеров углеводного и липидного обменов у больных ожирением.

Результаты исследования однозначно определяют роль изученных микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности и научно обосновывают новые направления их практического применения в медицине. О новизне полученных в работе результатов также свидетельствуют публикации автора в рецензируемых журналах и ее выступления на научно-практических конференциях.

Научно-теоретическая и практическая значимость выводов и рекомендаций

Научно-теоретическая значимость выводов и рекомендаций диссертационной работы М.А. Тофило заключается в фундаментальном характере исследования значения новых регуляторных молекул – микроРНК – в патогенезе инсулинорезистентности. Выводы диссертации

конкретизируют роль изученных микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности. Так к проинсулинорезистентным, способствующим развитию хронической гипергликемии и гиперинсулинемии отнесены микроРНК-29b, -126, -143 и -375, а к антиинсулинорезистентным, обладающим в отношении данных процессов протективным эффектом – микроРНК-132, -155.

Материалы диссертационной работы М.А. Тофило целесообразно использовать в образовательном процессе по дисциплинам «Патологическая физиология» и «Эндокринология».

Для сотрудников молекулярно-генетических лабораторий практическую ценность имеют апробированные методики выделения и детекции микроРНК в висцеральной жировой ткани, расчета уровней их экспрессии.

Результаты и выводы диссертационного исследования являются патогенетическим обоснованием практического применения микроРНК в медицине. Сформулированные автором практические рекомендации конкретны и указывают перспективные направления использования микроРНК у женщин, страдающих ожирением и инсулинорезистентностью, для лабораторной диагностики и коррекции уровня толерантности к глюкозе.

Общая оценка содержания диссертационной работы

Текст диссертации на 152 листах компьютерного текста состоит из глав – введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Результаты диссертации и их обсуждение иллюстрированы 19 таблицами и 10 рисунками.

В главе «Введение» обоснована актуальность темы; сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, положения, выносимые на

защиту, практическая значимость; приведены сведения об апробации результатов диссертационной работы.

В главе «Обзор литературы» приведены данные научных публикаций о современных гипотезах патогенеза инсулинорезистентности, механизмах влияния микроРНК на физиологические и патологические процессы в организме человека, особенно подробно описана информация о микроРНК, рассматриваемых в настоящем исследовании. Библиографический список литературы содержит 266 наименований работ, из которых – 16 отечественных и 250 зарубежных авторов.

В главе «Материал и методы исследования» с достаточным уровнем подробности описаны методики получения биоматериала для исследования, проведения клинических, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методик.

В разделе «Результаты собственных исследований» представлены данные клинического и лабораторного обследования женщин, послужившие основанием для верификации их метаболического статуса для деления обследованных лиц на группы и подгруппы. Две следующие главы, посвящены результатам определения уровней экспрессии miR-29b, -126, -132, -143, -155 и -375, а также анализа взаимосвязей между уровнями микроРНК и антропометрическими, биохимическими показателями, а также между одноименными микроРНК в крови и в висцеральной жировой ткани.

В главе «Обсуждение» на основании анализа комплекса собственных результатов, данных научной литературы и международных баз данных о молекулах-мишенях изученных микроРНК, сигнальных путях адипогенеза и инсулинорезистентности, автором сформулировано заключение о роли изученных микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности.

Выводы основаны на результатах проведенного исследования, логичны, соответствуют цели и задачам исследования.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также получено свидетельство о государственной регистрации базы данных. Материалы диссертационного исследования были представлены автором на научно-практических конференциях в формате устных и стендовым докладов.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает суть полученных результатов.

Среди недостатков работы можно отметить некоторые погрешности технического оформления рукописи, а также отдельные опечатки, которые не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Не имею принципиальных замечаний к содержанию, научным положениям и выводам диссертации.

В плане дискуссии хотелось бы задать вопрос.

1. Как соотносится уровень микроРНК в крови с их экспрессией в тканях, например, в висцеральном жире? Какие факторы на это влияют?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа М.А. Тофило «Роль ассоциированных с адипогенезом микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Е.Н. Егоровой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определение роли микроРНК, ассоциированных с адипогенезом, в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении, имеющей существенное значение для патологической физиологии.

Диссертация М.А. Тофило полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (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 Мария Александровна Тофило достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.

Директор Института молекулярной биологии и генетики
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктора медицинских наук 14.01.05 Кардиология,
03.02.07 Генетика

Костарева А.А.



«28» апреля 2022 года

Подпись доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны
заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин А.О.

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, +7(812)702-37-30,
+7(812)702-51-68, akostareva@hotmail.com