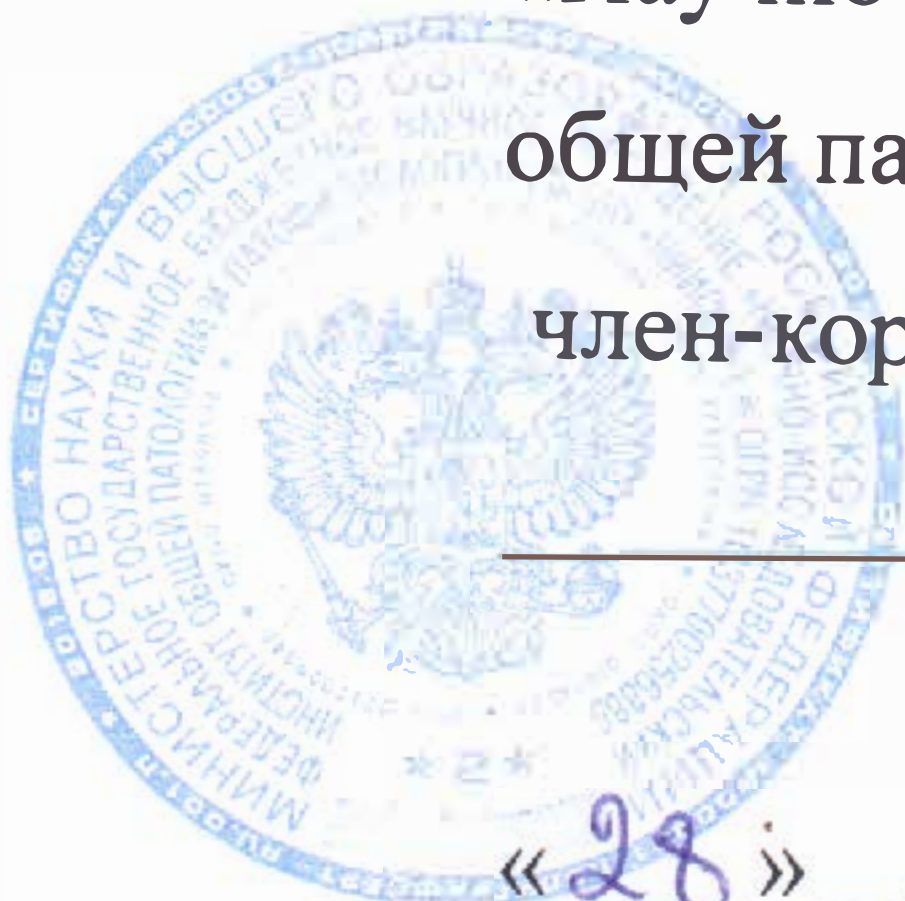


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»

член-корр. РАН С.Г. Морозов



«28» марта 2022 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации

**Тофило Марии Александровны на тему «Роль ассоциированных с
адипогенезом микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при
алиментарно-конституциональном ожирении», представленной на**

**соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.03.03 Патологическая физиология**

Актуальность темы выполненной работы

Инсулинорезистентность и ожирение – компоненты метаболического синдрома, приводящего к развитию сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. Распространенность метаболического синдрома растет с каждым годом, приобретая характер эпидемии. Указанные обстоятельства свидетельствуют, что инсулинорезистентность и ожирение остаются серьезной медико-социальной проблемой, связанной с возникновением психологических проблем, со снижением трудоспособности, сокращением продолжительности жизни и ростом смертности населения. В

связи с этим активно проводятся исследования гормональных, биохимических, молекулярно-генетических и других механизмов патогенеза инсулинорезистентности с целью разработки патогенетически обоснованных мер ее профилактики и терапии. Данное научное исследование, направленное на изучение фундаментальных механизмов инсулинорезистентности, а именно, роли новой группы регуляторных молекул – микроРНК, несомненно, является актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа М.А. Тофило на тему «Роль ассоциированных с адипогенезом микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России по проблеме «Эпидемиологические, клинικο-метаболические, гормональные и психолого-поведенческие аспекты алиментарно-конституционального ожирения и коморбидной патологии» исследуемой кафедрами эндокринологии, патологической физиологии и биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в изучении фундаментальных механизмов патогенеза инсулинорезистентности у женщин, страдающих алиментарно-конституциональным ожирением – роли в этом процессе микроРНК. Уровни микроРНК определены не только в крови, но и висцеральной жировой ткани, получены новые данные о взаимосвязи уровней одноименных микроРНК в этих биологических материалах. В проведенном исследовании выявлена корреляция уровней miR-29b, -126, -132, -143, -155 и -375 в висцеральной жировой ткани и в

сыворотке крови с антропометрическими характеристиками и с показателями углеводного и липидного обменов больных ожирением. Комплекс проведенных лабораторных исследований и анализа сигнальных путей позволил сформулировать для изученных микроРНК роль в патогенезе инсулинорезистентности: к проинсулинорезистентным следует отнести miR-29b, -126, -143 и -375, а к антиинсулинорезистентным — miR-132 и -155.

Новые данные, полученные в диссертационном исследовании, позволили научно обосновать перспективы практического применения изученных микроРНК для диагностики – как лабораторных маркеров инсулинорезистентности, так и для терапии – либо в качестве терапевтической мишени, либо как таргетированное лекарственное средство.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическое значение диссертационной работы М.А. Тофило выражается в том, что ее результаты существенно расширяют и углубляют существующие представления о патогенезе инсулинорезистентности, в частности, об участии в нем микроРНК. Результаты проведенного исследования убедительно доказывают, что при развитии инсулинорезистентности в висцеральной жировой ткани статистически значимо изменяется экспрессия включенных в данное исследование микроРНК. При этом, концентрация циркулирующих в крови микроРНК-29b, -143, -155 достоверно коррелирует с их уровнем в висцеральном жире. Важным результатом исследования является доказательство взаимосвязи между уровнями экспрессии изученных микроРНК с показателями углеводного и липидного обменов у женщин, страдающих ожирением. Анализ сигнальных путей с участием мРНК белков, являющихся мишенями изученных микроРНК, показал возможные механизмы их участия в процессах инсулинорезистентности и адипогенеза.

Результаты данного диссертационного исследования являются патогенетическим обоснованием и открывают перспективы исследования изученных микроРНК для практического применения в медицине.

Личный вклад автора

М.А. Тофило лично участвовала во всех этапах исследования: планирование научного исследования; выполнение биохимических, молекулярно-генетических методик; создание компьютерной базы данных, полученных в работе, их статистическая обработка, подготовка статей для публикации, презентаций и стендовых докладов для выступления на научно-практических конференциях, написание текста диссертации и автореферата.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты проведенного исследования и его выводы рекомендуется использовать для продолжения изучения фундаментальных механизмов патогенеза инсулинорезистентности и разработки современных методов диагностики и лечения с учетом выявленных изменений экспрессии новых регуляторных молекул – микроРНК.

Результаты и выводы проведенного исследования рекомендуются для включения в программы дисциплин «Патологическая физиология» и «Эндокринология» для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», а также в программы обучения в ординатуре по специальностям терапевтического профиля.

Количество печатных работ

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов

диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук; получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 152 листах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, трех глав результатов собственных исследований, главы обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Текст иллюстрирован 19 таблицами и 10 рисунками. Библиографический список проанализированной литературы содержит 266 наименования работ, из них – 16 отечественных и 250 зарубежных авторов.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает суть полученных результатов.

Во введении диссертации М.А. Тофило обоснована актуальность, показана научная новизна, практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен детальный анализ данных отечественных и зарубежных научных публикаций последних лет по теме диссертации.

Указанные в главе «Материал и методы исследования» использованные в работе диагностические методики, реактивы и лабораторное оборудование свидетельствуют, что исследование проведено на современном научном уровне. Полученные результаты антропометрического и лабораторных исследований представлены по обследованным группам в компьютерной базе данных и подвергнуты адекватным методам статистического анализа.

В третьей главе автором приведены результаты клинико-лабораторного обследования женщин, продемонстрировавшие правомерность их разделения на группы.

В четвертой главе подробно приведены результаты экспрессии микроРНК в висцеральной жировой ткани и их уровни в крови у метаболически некомпromетированных пациенток и женщин, страдающих алиментарно-конституциональным ожирением.

Пятая глава диссертации посвящена изучению взаимосвязей между антропометрическими, биохимическими показателями, уровнями экспрессии микроРНК у женщин, больных ожирением на основе корреляционного анализа.

Итоговая глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов исследования в сопоставлении с данными, имеющимися в научной литературе, на основании которого изложена собственная трактовка роли изученных микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности.

Диссертационная работа М.А. Тофило является законченным научным трудом, позволившим систематизировать полученные результаты в восьми выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации сформулированы корректно и имеют большое фундаментальное и практическое значение для современной патологической физиологии.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Текст диссертации написан в классическом стиле, результаты исследования иллюстрированы оптимальным количеством рисунков и таблиц. Заслуживает особого внимания глава «Материал и методы исследования», в которой детально описано выполнение молекулярно-генетических методик и интерпретация полученных результатов. В главе, описывающей обсуждение полученных результатов, для каждой микроРНК, включенной в настоящее исследование, обобщены данные лабораторных исследований, анализа сигнальных путей, вовлеченных в

инсулинорезистентность, адипогенез, воспаление, и на основе множественных межгрупповых сравнений и корреляционного анализа сделано заключение о роли определенных микроРНК в патогенезе инсулинорезистентности, что наглядно представлено в итоговой таблице. Выводы и практические рекомендации обоснованы, вытекают из поставленных цели, задач и результатов исследования и полностью характеризуют полученные данные.

К недостаткам содержания и оформления диссертации можно отнести перегруженность главы «Обзор литературы», а также отдельные опечатки и ряд стилистических погрешностей в тексте диссертации. Указанные замечания не принципиальны и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа М.А. Тофило 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 — выявление 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации, лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП» Минобрнауки России, протокол № 1 от 28 марта 2022 года.

Председатель

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией регуляторных
механизмов стресса и адаптации ФГБНУ
«НИИОПП» Минобрнауки России

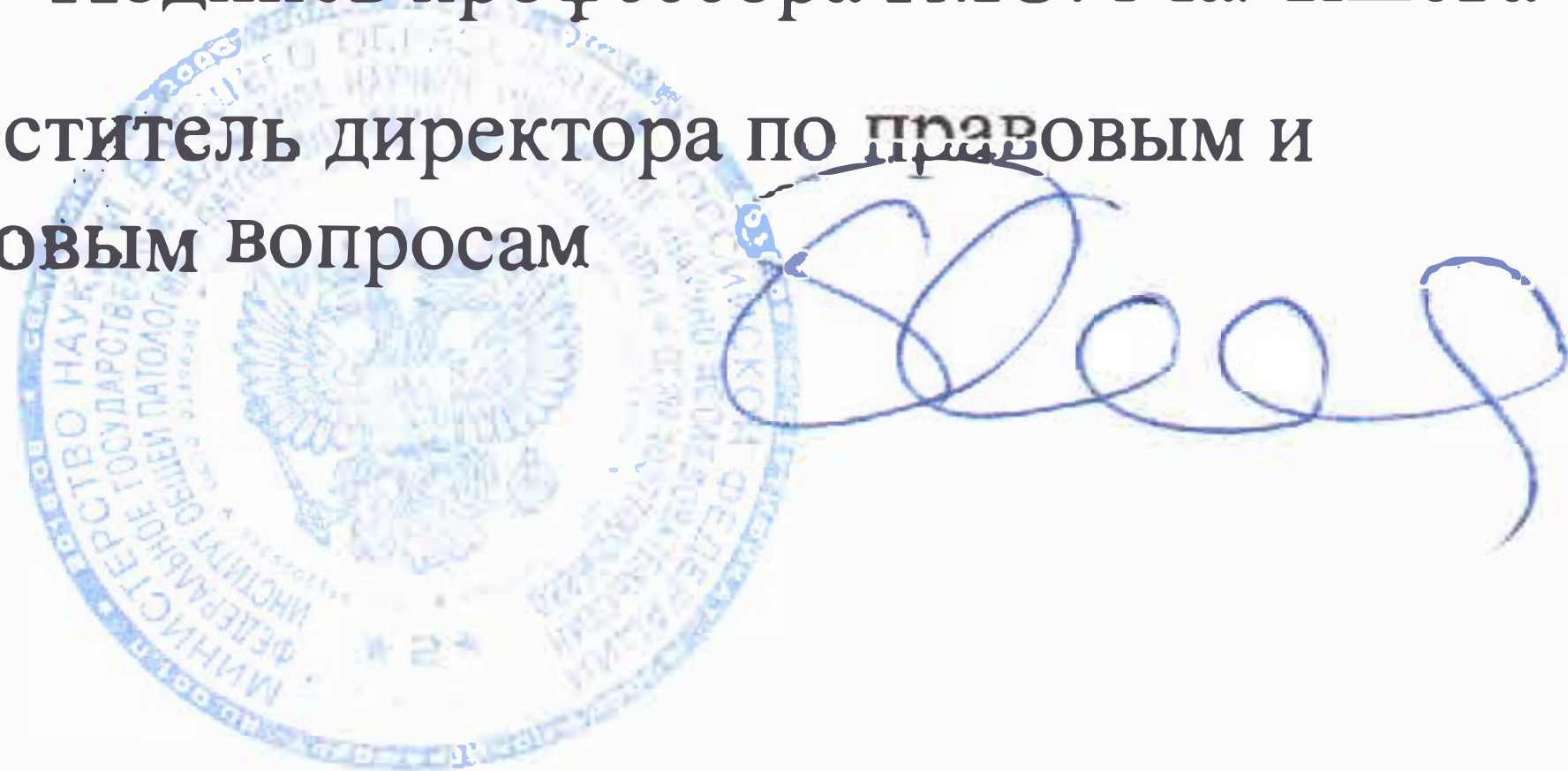


Малышев Игорь Юрьевич

Подпись профессора И.Ю. Малышева заверяю

Заместитель директора по правовым и
кадровым вопросам

Коротков Андрей Владимирович



Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, +7(499)151-17-56, e-mail:
niiopp@mail.ru