

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Стафеева Юрия Сергеевича

«Воздействие на воспалительный статус адипоцитов как подход к регуляции их чувствительности к инсулину»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 «биохимия»

Диссертационная работа Стафеева Ю.С. посвящена одной из актуальных тем эндокринологии и медицины – раскрытию сигнальных механизмов, лежащих в основе патологических процессов в жировой ткани, и изучению их взаимосвязи с функциональными нарушениями в условиях метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (СД2Т). В этой связи целью работы являлось изучение состояния прогениторных клеток жировой ткани в ассоциации с состоянием иммунных клеток жировой ткани у пациентов с ожирением и наличием или отсутствием СД2Т.

Задачи работы соответствуют цели исследования. В непосредственные задачи входило:

1. Оценить влияние различных химических индукторов метаболического стресса на формирование инсулиновой резистентности и активацию киназы JNK1/2.

2. Оценить пролиферативную активность, способность к адипогенной дифференцировке и воспалительный статус мезенхимных стромальных клеток (МСК) жировой ткани пациентов с ожирением и наличием/отсутствием СД2Т.

3. Сравнить иммунофенотип тотальной популяции макрофагов жировой ткани пациентов с ожирением и наличием/отсутствием СД2Т.

4. Охарактеризовать возможные сигнальные механизмы, реализующие действие противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 в виде рекомбинантного белка и генно-инженерной конструкции на инсулиновую чувствительность зрелых адипоцитов 3T3-L1 мыши.

В работе использованы современные биохимические методы, адекватные поставленным задачам, а именно: иммуногистохимический анализ биоптатов жировой ткани пациентов, оценка пролиферации МСК, ПЦР в реальном времени, моделирование и коррекция инсулиновой резистентности с использованием зрелых адипоцитов 3T3-L1, иммуноблоттинг, иммуноцитохимическое исследование.

Применяемые статистические методы анализа не вызывают сомнения в достоверности полученных результатов.

В ходе проведенного исследования Стафеевым Ю.С. получены оригинальные данные. На основании морфологических исследований автор делает заключение о том, что МСК подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т формируют адипоциты «гипертрофического типа» со сниженной экспрессией

генов-маркеров адипогенеза, тогда как МСК пациентов с нормальной глюкозной толерантностью формируют адипоциты «гиперпластического» типа.

Впервые в работе проведен сравнительный анализ химического моделирования патологических процессов, ассоциированных с метаболическим стрессом (гиперлипидемия, острое воспаление, гипоксия и др.) и осуществлена коррекция воспалительного статуса зрелых инсулинорезистентных адипоцитов 3T3-L1.

Впервые Стафеевым Ю.С. показано, что интерлейкин-4 восстанавливает инсулиновую резистентность в инсулинорезистентных адипоцитах 3T3-L1, и это действие реализуется при участии классического STAT6-зависимого сигнального каскада, а также через инсулиновый сигнальный каскад путем фосфорилирования IRS-белка по Y612 и Akt-киназы по S473.

Выводы диссертационной работы Стафеева Ю.С. непосредственно вытекают из полученных результатов, и в целом обосновывают положение Автора о том, что развитие воспаления жировой ткани и инсулиновой резистентности сопряжены с нарушением пролиферативного и дифференцировочного потенциала прогениторных клеток жировой ткани.

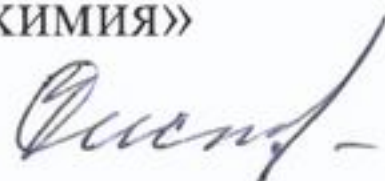
В качестве дискуссии хочется задать следующие вопросы:

1. В настоящее время описаны половые особенности в распределении жировой ткани, а также различия метаболических, эндокринных, и иммунных функций висцерального и подкожного жира. Так у мужчин как висцеральный, так и подкожный жир связаны с инсулиновой резистентностью, тогда как у женщин инсулиновая резистентность и секреция инсулина связаны преимущественно с жировыми депо брюшной полости (de Mutsert et al., 2018). При этом механизмы, регулирующие размер и функцию специфичных жировых депо у мужчин и женщин, остаются не выясненными. В этой связи встает вопрос – чем был обусловлен преимущественный отбор женщин – 8 из 10 испытуемых (таблица 3 в диссертации, в автореферате половая принадлежность пациентов не указана). Возможно, применение гендерно-зависимого дизайна позволило бы выявить специфичные гендерные механизмы инсулиновой резистентности, и это бы в еще большей степени повысило ценность полученных результатов.

2. В работе сопоставляются МСК подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с СД2Т и с нормальной толерантностью к глюкозе. Известно, что МСК из различных депо жировой ткани имеют депо-специфичный профиль экспрессии генов, различный адипогенный и иммуномодулирующий потенциал (Silva, Baptista, 2019). Увеличение висцерального жира повышает риски развития инсулиновой резистентности и других метаболических расстройств, в то время как увеличение подкожного жира улучшает чувствительность к инсулину и снижает риск развития СД2. Каково мнение авторов о специфичности процессов воспаления, пролиферации и адипогенеза для МСК из различных депо жировой ткани?

Заключение. Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Стафеева Ю.И. «Воздействие на воспалительный статус адипоцитов как подход к регуляции их чувствительности к инсулину» является законченным квалификационным научным исследованием и по содержанию полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2018 (в ред. Постановления правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «биохимия».

Старший научный сотрудник лаборатории
молекулярной эндокринологии и нейрохимии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук,
кандидат биологических наук
по специальности 03.00.04 «биохимия»



Чистякова Оксана Викторовна

Заведующий лабораторией
молекулярной эндокринологии и нейрохимии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук,
доктор биологических наук
по специальности 03.00.04 «биохимия»



Шпаков Александр Олегович

Адрес: 194223, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза 44
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
Телефон: 812-552-31-17
Электронная почта: chiosana@yandex.ru (Чистякова О.В.);
alex_shpakov@list.ru (Шпаков А.О.)

Дата «4» июля 2019 г.



Подпись руки
удостоверяю
зав. канцелярией
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

Чистякова О.В., Шпаков А.О.
И.И. (Чистякова И.И.)

04.07.2019