



ВІДГУК

на дисертаційну роботу **Вілецької Юлії Миколаївни**

“ Експресія генів, які контролюють процеси проліферації у підшкірній жировій тканині за умов ожиріння” на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія

Актуальність вибраної теми дисертації. Відомо, що ожиріння на даний момент є великою проблемою у всьому світі, оскільки кількість людей з ожирінням невинно зростає, причому збільшується і частота ускладнень ожиріння: резистентність до інсуліну, діабет 2 типу, атеросклероз, злоякісні новоутворення та інші. Все це призводить до зниження тривалості життя, а тому вивчення молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його тяжких метаболічних ускладнень є актуальним напрямком біохімічних і молекулярно-біологічних досліджень. Тема дисертаційної роботи Юлії Миколаївни Вілецької присвячена вивченню експресії генів, що кодують ключові фактори регуляції ангіогенезу, проліферації та тромбоутворення, у підшкірній жировій тканині чоловіків за умов ожиріння і резистентності до інсуліну, а також виявленню кореляції між змінами в експресії цих генів та індексу маси тіла (ВМІ). Важливо відмітити, що робота Юлії Миколаївни націлена на вивчення молекулярних механізмів репрограмування геному за умов ожиріння та ідентифікацію сітки генів, що можуть бути відповідальними за розвиток обумовлених ожирінням метаболічних порушень, зокрема інсулін-резистентності та діабету 2 типу, а також росту злоякісних пухлин. Це може бути важливим підґрунтям для виявлення генів-мішеней і розробки нових підходів для профілактики та лікування метаболічних захворювань.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Юлії Миколаївни виконана протягом 2013–2019 рр. у відділі молекулярної біології Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України у рамках проведення планових досліджень за бюджетними темами: «Молекулярні основи взаємодії генів в механізмах

експресії», № ДР 0111U002234 (2011–2015 pp.); «Механізми регуляції внутрішньоклітинних сигнальних мереж, міжклітинних та міжмолекулярних взаємодій», № ДР 0112U002624 (2012–2016 pp.); «Роль стресу ендоплазматичного ретикулума у функціональній перебудові геному і пошук генів-мішеней для пригнічення росту гліом», № ДР 0116U001027 (2016–2020 pp.); «Біохімічні механізми контролю системних міжклітинних взаємодій, регулювання сигнальних мереж та клітинних функцій за умов норми та патологічних станів», ДР № 0117U004344 (2017-2021 p.p.) та 7th Framework Program of European Commission project “LipidomicNet” (№ 202272 (2007-2012 pp.)), а також на кафедрі біохімії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України в рамках науково-дослідної теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» № ДР 0111U004648 (2011-2015 pp.).

Мета і задачі дослідження. Мета дисертаційної роботи сформульована чітко: дослідження рівня експресії генів, що кодують ключові фактори ангиогенезу, проліферації та протеїнфосфатази родини DUSP, у підшкірній жировій тканині чоловіків за умов ожиріння та резистентності до інсуліну для в'ясування їх ролі в розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, а також виявлення можливої кореляції між змінами експресії цих генів та індексу маси тіла (BMI), причому поставлені в роботі конкретні завдання повністю відповідають меті.

Методи. Робота виконана на сучасному методичному рівні з використанням методів біохімії та молекулярної біології, які в дисертаційній роботі детально описані. Результати опрацьовані статистично, проведено кореляційний аналіз. Наведені дані клінічних обстежень пацієнтів, що було проведено в Інституті експериментальної ендокринології Словацької академії наук з дотриманням всіх біотичних вимог пацієнтів, як і отримання біологічного матеріалу, і надано для проведення досліджень по вивченню експресії генів.

Варто відмітити, що в дисертаційній роботі Вілецької Ю.М. наведені результати численних досліджень, характерною особливістю яких є новизна, а також їх наукове і практичне значення.

Наукова новизна одержаних результатів. Юлія Миколаївна вперше продемонструвала, що за умов ожиріння у підшкірній жировій тканині чоловіків пригнічується експресія генів основних факторів ангиогенезу (*VEGF-A*, *VEGF-A-189*, *PDGFC*, *FGF-2* та *FGFRL1*), але збільшується рівень експресії генів *FGF1*, *FGFR2*, *E2F8*, *HIF1A* і *PLAT*. Порушення толерантності до глюкози за умов ожиріння асоціюється з підвищеним рівнем експресії генів *VEGF-A*, *FGF2*, *FGF1*, *E2F8*, *PLAU*, *PLAUR* та *SERPINE1* і зниженим рівнем експресії гена *CLEC3B* у підшкірній жировій тканині чоловіків порівняно з чоловіками, що мали ожиріння та нормальну толерантність до глюкози.

Показано, що у підшкірній жировій тканині пацієнтів з ожирінням знижується рівень експресії основних генів родини *DUSP*, а також *ADD3* та *PTEN* порівняно з контрольною групою, а розвиток резистентності до інсуліну підвищує рівень експресії генів усіх протеїнфосфатаз родини *DUSP*, але знижує *PTEN* при порівнянні з особами, які мали ожиріння і нормальну толерантність до глюкози. Встановлено також, що ожиріння супроводжується підвищеним рівнем експресії генів *CTGF*, *MYLK*, *MEST*, *TPD52*, *ITGB1* та *ITGAM* у жировій тканині чоловіків порівняно з контрольною групою, причому порушення толерантності до глюкози за умов ожиріння знижує рівень експресії цих генів у порівнянні з пацієнтами, які мали ожиріння і нормальну толерантності до глюкози, за винятком гена *ITGAM*.

Важливими є результати щодо підвищення рівня експресії генів *FAT1*, *PPDPF*, *SFRP4*, *EGFL6*, *CTHRC1*, *ADM*, *TLR2* та *TNF* у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням і нормальною толерантністю до глюкози порівняно з контролем, причому порушення толерантності до глюкози впливає лише на рівень експресії генів *CTHRC1*, *ADM*, *SFRP4*, *TNF* і *EGFL6*, а це свідчить про їх причетність до розвитку резистентності до інсуліну.

Надзвичайно важливим моментом роботи є дослідження мікроРНК, сайти зв'язування яких було виявлено в мРНК EGFL6, SERPINE1, PTEN, ITGAM, CTHRC1, TLR2, PLA1 та PLA2 за допомогою біоінформатичного аналізу. Встановлено, що у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням і нормальною толерантністю до глюкози рівень експресії мікроРНК miR-7, miR-21, miR-143, miR-145 та miR-190b знижується, а miR-19a підвищується. Оскільки зміни в експресії мікроРНК і мРНК є протилежно направлені, то це свідчить про причетність досліджених мікроРНК до регуляції рівня експресії таргетних мРНК на пост-транскрипційному рівні. Отримані в дисертаційній роботі Вілецької Ю.М. результати вказують на важливу роль змін в експресії ключових регуляторних генів у розвитку ожиріння і його метаболічних ускладнень шляхом репрограмування геному.

Робота має практичне значення, що полягає у з'ясуванні можливих молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його ускладнень, зокрема резистентності до інсуліну та порушення ангиогенезу. Отримані результати вказують на зв'язок ожиріння і резистентності до інсуліну із сигнальними системами клітини, які контролюють процеси проліферації, клітинний ріст та виживання, що може бути необхідним для розробки нових підходів до профілактики та лікування як ожиріння, так і резистентності до інсуліну шляхом впливу на експресію генів-мішеней.

Структура та обсяг дисертації. Ця дисертаційна робота викладена на 143 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень та їх обговорення, висновків, списку використаних джерел (203 посилання). Робота містить 4 таблиці і 43 рисунки.

В літературному огляді Юлія Миколаївна проаналізувала досить велику кількість нових публікацій, переважно закордонних, які мають безпосереднє відношення до теми дисертації і віддзеркалюють сучасний стан проблеми. Результати досліджень викладені логічно, добре систематизовані, опрацьовані

статистично. У розділі «Обговорення результатів» зроблений детальний аналіз отриманих нею результатів і проведено їх обговорення.

У висновках повністю відображені основні результати її дисертаційної роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За результатами дисертації опубліковано 16 робіт, з них 7 статей у вітчизняних та іноземних фахових наукових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ДАК України, причому 2 із них входять до бази Scopus, і 9 тез доповідей у матеріалах міжнародних та вітчизняних наукових форумів.

Дисертаційна робота Юлії Миколаївни заслуговує на позитивну оцінку, але в процесі роботи над дисертацією виникли деякі дискусійні **питання та побажання:**

1. Я хотів би почути більше про гени *CTHRC1* і *ADM*, їх функціональне значення, а також про їх можливу роль в розвитку резистентності до інсуліну?
2. Яка особливість метаболізму глюкози за умов ожиріння без резистентності до інсуліну, чи порушується транспорт глюкози до клітин?
3. Резистентність до інсуліну розвивається лише у частини людей із ожирінням. Чому?
4. Ви дослідили рівень експресії великої кількості генів, а які із них є залежними від стресу ендоплазматичного ретикулула?

Вищенаведені питання і побажання не знижують наукової цінності дисертаційної роботи, адже вони стосуються переважно її оформлення та інтерпретації результатів.

Загальний висновок. Зважаючи на актуальність теми, наукову новизну одержаних даних, теоретичне і практичне їх значення, передусім, з'ясування експресії низки генів, які кодують ключові фактори регуляції процесів проліферації, ангіогенезу і тромбоутворення, за умов ожиріння з нормальною та порушеною толерантністю до глюкози для встановлення можливої ролі цих генів в розвитку ожиріння та метаболічних ускладнень, а також високий методичний рівень проведених досліджень й інші позитивні якості

дисертаційної роботи Вілецької Юлії Миколаївни, вважаю, що вона відповідає вимогам п.п. 11, 12, 13 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), які пред’являються до кандидатських дисертацій, а Юлія Миколаївна Вілецька заслуговує присудження їй ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.04 – біохімія.



Завідувач відділу молекулярної генетики
Інституту молекулярної біології і генетики НАН України
доктор біологічних наук

Телегєєв Г. Д.

Підпис *Телегєєв Г. Д.*
посвідчується
Зав. відд. М. Мейстер