

ВІДГУК

02 ЖОВ 2019

Вх. №

92/03-07 *Н.К.*
Вілецької Юлії

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Миколаївни** на тему - «**Експресія генів, які контролюють процеси проліферації у підшкірній жировій тканині за умов ожиріння**», поданої в спеціалізовану вчену раду Д 26.240.01 Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія

Актуальність дисертації. Однією із відомих великих проблем зі здоров'ям людей на даний час є ожиріння, яке може призвести до зниження тривалості життя через такі супутні ускладнення, як: резистентність до інсуліну, діабет 2 типу, атеросклероз, злякисні новоутворення. Звідси, з'ясування молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень є актуальним напрямком біохімічних і молекулярних досліджень. Тема дисертаційної роботи присвячена вивченню експресії генів, які кодують ключові фактори ангиогенезу, проліферації та протеїнфосфатази родини *DUSP*, у підшкірній жировій тканині чоловіків за умов ожиріння та резистентності до інсуліну, а також виявленню можливої кореляції між змінами індексу маси тіла (BMI) та рівнем експресії цих генів. Ця робота націлена на виявлення молекулярних механізмів репрограмування геному за умов ожиріння та ідентифікацію сітки генів, що можуть бути відповідальними за розвиток обумовлених ожирінням метаболічних порушень, які призводять до різного роду ускладнень, зокрема до інсулін-резистентності та діабету 2 типу, а також сприяють утворенню злякисних пухлин. Це може бути важливим підґрунтям для виявлення генів-мішеней і розробки нових підходів для лікування та профілактики метаболічних захворювань.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами установи, де виконувалась дисертація. Ця дисертаційна робота 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 регуляції їх експресії», № ДР 0111U002234 (2011–2015 рр.); «Механізми регуляції внутрішньоклітинних сигнальних

мереж, міжклітинних та міжмолекулярних взаємодій», № ДР 0112U002624 (2012–2016 pp.); «Роль стресу ендоплазматичного ретикулула 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 pp.); “Lipid droplets as dynamic organelles of fat deposition and release: translational research towards human disease” по 7th Framework Program of European Commission project “LipidomicNet” № 202272 (2010-2013 pp.) та на кафедрі біохімії ННЦ “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 ангіогенезу, проліферації та протеїнфосфатази родини DUSP, у підшкірній жировій тканині чоловіків за умов ожиріння та резистентності до інсуліну для розуміння їх ролі в розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, а також виявлення можливої кореляції між змінами індексу маси тіла (BMI) та рівнем експресії цих генів. У повній мірі відповідають меті поставлені в роботі конкретні завдання. Робота виконана сучасними методами біохімії та молекулярної біології, які детально описані. Варто відмітити, що в дисертаційній роботі наведені результати численних досліджень, характерною особливістю яких є новизна, а також їх наукове і практичне значення.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором вперше продемонстровано, що за умов ожиріння у підшкірній жировій тканині чоловіків пригнічується експресія генів основних факторів ангіогенезу (VEGF-A, VEGF-A-189, PDGFC, FGF-2 та FGFRL1) та 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 генів *DUSP1*, *DUSP4*, *DUSP6*, *DUSP22*, *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, що ожиріння супроводжується підвищеним рівнем експресії генів *CTGF*, *MYLK*, *MEST*, *TPD52*, *ITGB1* та *ITGAM* у жировій тканині чоловіків порівняно з контрольною групою, а порушення толерантності до глюкози за умов ожиріння знижує рівень експресії цих генів у порівнянні з пацієнтами, які мали ожиріння і нормальну толерантність до глюкози, за винятком гена *ITGAM*.

Показано, що у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням і нормальною толерантністю до глюкози підвищується рівень експресії генів *FAT1*, *PPDPF*, *SFRP4*, *EGFL6*, *CTHRC1*, *ADM*, *TLR2* та *TNF* порівняно з контролем, а порушення толерантності до глюкози впливає лише на рівень експресії *CTHRC1*, *ADM*, *SFRP4*, *TNF* і *EGFL6*: знижує *EGFL6*, *CTHRC1* та *ADM* і підвищує *SFRP4* та *TNF*. В мРНК *EGFL6*, *SERPINE1*, *PTEN*, *ITGAM*, *CTHRC1*, *TLR2*, *PLAU* та *PLAUR* за допомогою біоінформаційного аналізу виявлено сайти зв'язування мікроРНК *miR-7*, *miR-19a*, *miR-21*, *miR-143*, *miR-145* і *miR-190b*. Встановлено, що у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням та нормальною толерантністю до глюкози їх рівень експресії знижується за винятком *miR-19a*, рівень якої підвищується і що свідчить про причетність мікроРНК до регуляції рівня експресії цих мРНК. Отримані результати вказують на важливу роль змін в експресії ключових регуляторних генів у розвитку ожиріння і його метаболічних ускладнень шляхом репрограмування геному.

Практичне значення роботи 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 та резистентності до інсуліну із сигнальними системами клітини, які контролюють процеси проліферації, клітинний ріст та виживання, що може бути необхідним для розробки нових підходів до лікування та профілактики ожиріння, а також резистентності до інсуліну шляхом впливу на експресію генів-мішеней.

Структура та обсяг дисертації. Ця дисертаційна робота викладена на 146 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 44 рисунки.

У літературному огляді було проаналізовано багато нових (переважно закордонних) публікацій, які відображають 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 чітко і повністю відображені основні результати її дисертаційної роботи.

Апробацію одержаних результатів **проведено на достатньому рівні**. 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.

Автореферат достатньо відображає найбільш важливі положення дисертації і відповідає її змісту, а зроблені висновки сповна віддзеркалюють досягнення дисертанта.

Поряд з наведеними позитивними сторонами дисертаційної роботи, на мій погляд, необхідно виділити наступні **дискусійні питання**:

1. За якими критеріями прийнято визначати стан ожиріння?
2. Чому за умов ожиріння не завжди посилюється експресія ангіогенних факторів?
3. Які фактори можуть ініціювати розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння?
4. Які взаємозв'язки між порушенням біологічних ритмів і розвитком ожиріння?
5. Які можуть бути рекомендації щодо профілактики ожиріння?

Загальний висновок

Дисертація **Вілецької Юлії Миколаївни**, присвячена дослідженню експресії генів, контролюючих процеси проліферації у підшкірній жировій тканині за ожиріння, є цілісною, закінченою науковою працею. Вона відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (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.), що висуваються до кандидатських дисертацій, а **Вілецька Юлія Миколаївна** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.04 – біохімія

Доктор біологічних наук, професор
кафедри біохімії і фізіології тварин
імені академіка М.Ф. Гулого
Національного університету
біоресурсів і природокористування
України

17.09. 2019 р.

Л.Г. Калачнюк

