

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Адашевой Дарьи Алексеевны
на тему: «Роль протеазы PAAP-A в сердечной ткани в норме и при
гипертрофии»
по специальности 1.5.4. Биохимия

Работа посвящена исследованию роли протеазы PAAP-A в функционировании сердечной ткани в норме и при гипертрофии сердечной ткани. PAAP-A - это протеаза, чье появление ассоциировано с беременностью у женщин, однако, она также может присутствовать в разных тканях и играть важную роль в межклеточном сигналинге. Было показано, что данная протеаза экспрессируется большим количеством тканей, транспортируется в матрикс, где регулирует биодоступность гормонов IGF. Экспрессия данной протеазы наблюдается и в сердечной ткани, где зачастую повышение ее уровня ассоциировано с патологическими процессами. В связи с этим автором была сформулирована логичная цель исследования: исследовать роль протеазы PAAP-A в сердечной ткани в норме и патологии. Для достижения этой цели Дарья Алексеевна разработала модельные системы для исследования протеолиза IGFBP-4 под действием PAAP-A как в норме, так и патологии; и с их помощью исследовала особенности протекания протеолиза в этих системах.

В последнее время накапливаются работы о том, что изменения в уровне экспрессии и активности PAAP-A сопровождает многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Данный вид патологий является первой причиной смертности во всем мире, поэтому интенсивно и экстенсивно исследуется множеством лабораторий во всем мире. Актуальность и востребованность данных исследований не вызывает сомнений. Необходимы исследования как для более точной диагностики ССЗ, так и для эффективного лечения. Исследования функций PAAP-A может соответствовать двум этим направлениям, так как с одной стороны PAAP-A и продукты ее протеолиза

могут быть перспективным клиническим маркером различных патологий сердца; с другой, повышенный уровень активности РААР-А сопровождается высвобождением IGF, который в случае длительного воздействия может приводить к патологической гипертрофии сердечной ткани. Таким образом, работа Адашевой Дарьи Алексеевны представляет собой не только интересное научное исследование, но и выполнено оно на очень актуальную для современности тему с потенциальным развитием и выходом в медицинскую практику.

Диссертационная работа изложена в соответствии со стандартной схемой диссертационных исследований. Она состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы» исследования, изложения результатов, и их отдельного обсуждения, заключения, выводов и списка цитированной литературы, включающего 305 библиографических ссылок. Работа изложена на 200 страницах и проиллюстрирована 31 рисунком и 1 таблицей. Материалы работы опубликованы в трех статьях и представлены на пяти международных и всероссийских конференциях. Одна из работ опубликована в международном журнале с IF=6.208, входящим в перечень журналов Q1, что с наилучшей стороны характеризует качество выполненного диссертационного исследования.

Обзор литературы описан очень подробно, отлично проиллюстрирован и хорошо понятен при ознакомлении с работой. Он полностью выполняет свои функции и знакомит читателя с современным состоянием исследований по данной тематике и подготавливает к восприятию дальнейших результатов. Повествование является последовательным, что позволяет читателю разобраться в сложной теме с огромным количеством нюансов и большим количеством факторов. Однако, несмотря на большое количество плюсов, которые можно обнаружить в разделе литературный обзор, хотелось бы отметить и ряд минусов. Так, часть картинок, содержащихся в литературном обзоре, не содержит полных описаний, что местами затрудняет восприятие материала и отвлекает читателя от основной линии повествования. Несколько

глав в литературном обзоре являются избыточными. С одной стороны, они знакомят читателя более подробно с нюансами функционирования системы IGF-IGFBP-РААР-А в различных тканях. С другой стороны, рассеивают внимания от деталей функционирования этой системы в сердечной ткани, чему и посвящено исследование. Несмотря на мелкие и не существенные замечания хотелось бы отметить большой труд автора, им проделана титаническая работа и изложено большое количество материала на страницах литературного обзора.

Методическая часть работы также хорошо описана и содержит подробные описания современных методов исследования и свидетельствует о том, что автор является квалифицированным специалистом в области клеточной биологии и биохимии. Уровень используемых методов и подходов не позволяет усомниться в высоком качестве работы и соответствует мировым стандартам в данной области исследования. Тем не менее хотелось бы отметить, что в методах было необходимо более подробно описать систему детекции протеолитических фрагментов IGFBP-4. В частности, какие именно эпитопы образуются при протеолизе IGFBP-4 под действием РААР-А и почему они могут детектировать протеолиз только с помощью этого фермента.

Результаты исследования описаны подробно и добротнo. Их описание позволяет согласиться с интерпретацией, приведенной автором в большинстве случаев. К небольшим недостаткам в описании результатов можно отнести то, что ряд контрольных экспериментов не проиллюстрирован. При этом эти эксперименты были, несомненно, проведены автором, что отмечается в тексте работы. Складывается впечатление, что автор хотел избежать визуальной перегруженности и акцентировать внимание только на основных результатах работы. Это похвально и хорошо, однако, иногда хотелось бы видеть более подробные иллюстрации, что положительно сказалось бы на подкреплении описаний, выполненных автором.

Отдельно хотелось бы отметить обсуждение результатов, оно выполнено подробно и скрупулёзно, что позволяет оценить роль выполненной работы в контексте других исследований. Данный раздел очень важен в виду актуальности исследования и очень хорошо, что автор не только сосредоточился на сравнении результатов с другими группами, но и расширил раздел для понимания физиологических процессов, которые могут быть затронуты при гипертрофии и как они могут быть индуцированы с помощью увеличения концентрации доступного IGF.

В работе сформулировано четыре вывода, ровно по количеству поставленных задач. Ни один из выводов не может быть подвергнут сомнению и базируется на экспериментальных данных, полученных в ходе исследования. Отдельное удовольствие доставляет то насколько коротко и четко сформулированы выводы, в них нет ничего лишнего.

Однако, как это часто бывает с хорошими работами в ходе прочтения работы у меня возник ряд вопросов, которые скорее носят полемический характер:

- 1) Почему вы считаете IGFBP перспективным маркером для исследования гипертрофии? Может ли он являться маркером также на другие сердечно-сосудистые заболевания? Насколько этот маркер будет достоверным. Мне кажется, с учетом того, что IGF воздействует на большое количество мишеней, может быть много ложноположительных результатов?
- 2) В работе были измерены концентрации маркеров в культурах кардиомиоцитов в различных моделях. Между этими моделями была получена разница в концентрациях полученных маркеров. С чем это может быть связано? Каковы реальные значения измеряемых маркеров у пациентов, можно ли как-то сравнить данные, полученные Вами с клиникой при заболеваниях?

- 3) В работе использовали норадреналин и эндотелин-1 в качестве индуктора гипертрофии. Почему были выбраны именно эти соединения для индукции гипертрофического состояния? Как соотносятся концентрации индукторов гипертрофии с известными концентрациями в реальности?

Стоит отметить, что все приведенные замечания и вопросы несколько не портят прекрасного впечатления от прочитанной работы. Диссертационная работа Адашевой Дарьи Алексеевны представляет собой высококлассную работу с интересными полученными результатами. Работа имеет не только фундаментальное значение, но и ее результаты могут быть использованы на практике в медицинских приложениях при дальнейшем развитии исследования. В работе удалось получить не просто данные о функционировании РААР-А в клетках кардиомиоцитов, но также разработать три клеточные модели для изучения патологий, ассоциированных с гипертрофией и во многом описать все ограничения данных моделей и пределы их использования. В работе также охарактеризовано действие протезы РААР-А в норме в сердечной ткани, что является абсолютно новыми данными, не описанными ранее. Эти исследования расширяют представление о развитии ССЗ и роли IGF в этом процессе.

Таким образом, все указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.4. Биохимия (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,

на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Следовательно, соискатель Дарья Алексеевна Адашева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник лаборатории структурной биохимии белка ФГУ
Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы
биотехнологии» Российской академии наук

Матюшенко Александр Михайлович

10 марта 2025 г.

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
03.01.04 – Биохимия

Адрес места работы:

119071, г. Москва, Ленинский проспект, д.33, стр. 2, Федеральный
исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук, лаборатория структурной биохимии белка
Тел.: 7(495)9521384; e-mail:

Подпись к.б.н., А.М. Матюшенко удостоверяю:

Ученый секретарь ФИЦ биотехнологии РАН,

кандидат биологических наук

А.Ф. Орловский

10 марта 2025 г.