

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Адашевой Дарьи Алексеевны
на тему: «Роль протеазы RAPP-A в сердечной ткани в норме и при
гипертрофии»
по специальности 1.5.4. Биохимия.**

Исследования механизмов действия различных сигнальных молекул, принимающих участие или сопровождающих патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и развитие хронической сердечной недостаточности при патологической гипертрофии миокарда, на мой взгляд, не перестанут быть актуальными никогда. Работа Д.А. Адашевой посвящена исследованию роли в этих процессах матриксной металлопротеазы RAPP-A, контролирующей биодоступность инсулиноподобных факторов роста (IGF) за счет протеолиза IGF-связывающих белков. Учитывая неоднозначность имеющихся в литературе данных о функционировании IGF в качестве кардиопротектора или индуктора гипертрофии сердечной мышцы, работа Д.А. Адашевой, безусловно, является актуальной и для такой фундаментальной области, как физиология сердечной мускулатуры, и для возможного решения прикладных вопросов, касающихся развития гипертрофии миокарда.

Работу отличает четко сформулированная цель, значимый набор поставленных задач и их последовательное решение. Использован солидный набор методических подходов, начиная с моделирования *in vitro* систем для исследования RAPP-A-опосредованного протеолиза IGF-связывающего белка 4, фармакологической индукции гипертрофии кардиомиоцитов *in vitro* и *in vivo* и заканчивая иммуноцитохимическим окрашиванием кардиомиоцитов и флуороиммунным анализом изменений концентраций продуктов протеолиза IGF-связывающего белка 4, самой протеазы RAPP-A и BNP при разных условиях. Отдельным украшением работы является использование кардиомиоцитов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. В сочетании с грамотным использованием статистического анализа полученных в работе данных, это позволило диссертанту успешно решить поставленные задачи и постараться

корректно сформулировать заключение и выводы. Отмечу, что особенности использованных методов и анализ данных описаны в автореферате достаточно подробно. В сочетании с грамотно скомпонованными рисунками это сильно способствует адекватному восприятию изложенного материала.

В ходе выполнения диссертационной работы были получены новые и во многом приоритетные данные, демонстрирующие валидность использованных клеточных моделей и нюансы локализации и интенсивности RAPP-A-опосредованного протеолиза IGF-связывающего белка 4 в них. Убедительно продемонстрировано возрастание интенсивности такого RAPP-A-опосредованного протеолиза после индукции гипертрофических изменений кардиомиоцитов.

С практической точки зрения результаты данной диссертационной работы являются солидным шагом в понимании возможной дизрегуляции уровня IGF при патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и в направлении поиска возможности для усиления компенсаторных эффектов и угнетения промотирующего гипертрофию миокарда действия этих сигнальных молекул.

Конечно, при прочтении такой обширной и насыщенной работы, завершающейся 4 выводами, соответствующим экспериментальным материалам диссертации, неизбежно будут возникать вопросы и замечания. Очень не хватает ссылок на основные данные литературы во введении и при попытках обсуждения полученных результатов. Учитывая разнообразие использованных методов, имело бы смысл в подписях к рисункам более конкретно указывать, что на данных рисунках представляет собой *n* (клетки, лунки и т.п.), вместо абстрактного наименования «количество отдельных измерений», как это указано в разделе «Материалы и методы исследования». Что касается вопросов, то мне хочется задать 2 из них:

- 1) С чем может быть связано пониженное содержание кардиомиоцитов в первичной культуре, полученной из сердец неонатальных крысят, по сравнению с таковой из сердец взрослых крыс?
- 2) За счет чего при гипертрофии кардиомиоцитов происходит усиление протекания протеолиза IGFBP-4 под действием RAPP-A – меняется экспрессия фермента, его активность?

Подчеркну, что данные замечания и вопросы несколько не умаляют высокой

оценки данной диссертационной работы.

На основе анализа автореферата, и учитывая актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость работы Д.А. Адашевой, можно сделать следующее заключение:

Диссертационная работа Адашевой Д.А. на тему: «Роль протеазы RAPP-A в сердечной ткани в норме и при гипертрофии» является законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Ведущий научный сотрудник
кафедры физиологии человека и животных
биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор биологических наук (специальность 1.5.5 – «физиология человека и животных»)

Гайдуков Александр Евгеньевич

21 февраля 2025 г.

Адрес организации: 119234, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 12,
Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова

Тел.:

Эл. почта:

Подпись руки Гайдукова Александра Евгеньевича
заверяю

Ученый секретарь

биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова