

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»**

Работа Адашевой Дарьи Алексеевны направлена на исследование молекулярных и биохимических механизмов, лежащих в основе физиологического и патологического ремоделирования миокарда. В частности, диссертационное исследование Адашевой Д.А. направлено на выяснение вклада и роли одного из ключевых ферментов системы контроля метаболической и пролифераторной активности клеток – матриксной металлопротеиназы RAPP-A – в балансировании тканевого пула доступного и связанного гормоноподобного соединения - инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II).

Известно, что практически все сердечно-сосудистые патологии сопровождаются значительной перестройкой (ремоделированием) клеток сердца на структурном и функциональном уровне, реорганизацией ткани сердца, неклеточных ее элементов, а также существенным изменением чувствительности к регуляторным факторам, включая локально действующие, паракринные, аутокринные системы. Ярким примером, являются различные формы сердечной недостаточности, сопровождаемые декомпенсированными дис- или гипертрофическими изменениями в миокарде.

Несмотря на многолетнюю историю изучения сердечной недостаточности, ключевые механизмы и факторы, интегрирующие метаболическую и структурную перестройку желудочковых кардиомиоцитов, остаются неизвестными. В настоящее время известно, что сигнальные сети инсулиноподобных факторов роста крайне значимы для т.н. физиологической гипертрофии кардиомиоцитов в ходе быстрого постнатального развития сердца, изменения его метаболизма и становления гемодинамической функции в соответствии с потребностями зрелого организма. В связи с вышесказанным, изучение вовлеченности IGF-опосредованной сигнализации в патологическую гипертрофию желудочкового миокарда, выполненное Дарьей Алексеевной, представляется крайне актуальным и новым. Диссертационное исследование, проведенное Адашевой Д.А., является значимым не только с фундаментальной, но и с прикладной точки зрения, поскольку способствует пониманию причин развития двух заболеваний, имеющих глобальную эпидемиологическую значимость – сердечной недостаточности и метаболического синдрома/диабета II-типа.

В диссертационной работе Дарьи Алексеевны впервые раскрыт новый механизм регуляции доступности IGF II в миокарде, основанный на экспозиции ГАГ-связанной формы, и возможно, продукции секретируемой формы ферментативно-компетентной металлопротеиназы паппализина-1 (RAPP-A), мишенью которой является один, или несколько типов белков, сквенджеров инсулиноподобного фактора роста II. Несомненным преимуществом работы является прямое подтверждение и количественная оценка ферментативной активности RAPP-A, основанная на применяемой автором «сэндвич»-системе антител. Также, несомненным достоинством работы является исследование активности RAPP-A в нескольких типах клеточных культур конfluence, моделирующих те или иные аспекты нативного миокарда.

Важно, что автором диссертационной работы впервые доказана повышенная активность RAPP-A в кардиомиоцитах животных, демонстрирующих признаки гипертрофии желудочков. Полученные Адашевой Д.А. новые сведения позволяют предположить, что одной из причин дисбаланса между метаболическими потребностями гипертрофированных кардиомиоцитов и их способностью к утилизации субстратов является дисрегуляция системы тканевых IGF.

Следует отметить, что до настоящего времени остаются не полностью изученными

В автореферате обнаруживается несколько недостатков, связанных с не совсем удачным использованием терминов, например - «модель миокарда» и пр. Тем не менее автореферат, а судя по нему и диссертационная работа, написаны хорошим научным языком, изложение в автореферате является логичным и последовательным, цель и задачи поставлены ясно, соответствуют выводам, которые четко обоснованы результатами исследования.

Являясь комплексным исследованием высокого уровня, работа Адашевой Д.А. вызывает ряд вопросов, которые лишь подчеркивают ее значимость, характеризуют автора, как сложившегося, высококвалифицированного исследователя. В частности, остается непонятным, действительно ли для зрелого миокарда характерна крайне низкая активность RAPP-A? Может ли быть низкая активность RAPP-A, наблюдаемая в экспериментах в культуре переживающих зрелых изолированных кардиомиоцитов, обусловлена энзиматическим повреждением заякоривания гликозаминогликанами белка RAPP-A в мембране клеток?

В заключение, судя по автореферату, диссертация Адашевой Д.А. отвечает 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».

Профессор кафедры физиологии
человека и животных биологического факультета Московского
государственного университета
имени М.В.Ломоносова,
доктор биологических наук (специальность 1.5.5 - «физиология человека и животных»

Кузьмин Владислав Стефанович

_____ марта 2025 г.

Адрес: г. Москва, ул. Ленинские горы 1, стр. 12, индекс 119992.
Телефон:
Эл. почта: