

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.022.03 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ» ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 19.10.2017 № 69

О присуждении Шавва Владимиру Станиславовичу, гражданину  
Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Регуляция экспрессии гена аполипопротеина А-I под  
действием инсулина в клетках гепатомы человека HepG2»

по специальности 03.01.04 «биохимия»

принята к защите 1.06.2017, протокол № 67 диссертационным советом  
Д001.022.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, г.  
Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден Приказом  
Минобрнауки РФ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель — Шавва Владимир Станиславович, 1988 года рождения,

В 2011 году соискатель окончил Санкт-Петербургский государственный  
университет по специальности «биология».

В 2014 году окончил обучение в аспирантуре на базе Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения «Институт  
экспериментальной медицины»

работает научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном  
научном учреждении «Институт экспериментальной медицины».

Диссертация выполнена в Отделе биохимии Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной  
медицины».

Научный руководитель — доктор биологических наук, профессор,  
Перевозчиков Андрей Петрович, Федеральное государственное бюджетное

научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», лаборатория Регуляции липидного обмена, заведующий.

Официальные оппоненты:

Поспелов Валерий Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт Цитологии» РАН, лаборатория молекулярных основ дифференцировки клеток, заведующий;

Падкина Марина Владимировна, доктор биологических наук, Санкт-Петербургский Государственный Университет, кафедра генетики и биотехнологии, ведущий научный сотрудник  
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, в своем положительном заключении, подписанном Малашичевой Анной Борисовной, кандидатом биологических наук, заведующей лабораторией Молекулярной кардиологии и генетики, и Головкиным Алексеем Сергеевичем, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником, руководителем группы генно-клеточной инженерии, указала, что диссертация является законченной научной работой, содержащей новые данные о белках FOXO1, FOXA2, LXR $\alpha$  и LXR $\beta$ , а также новые данные о взаимодействии инсулина и гена *aroA-I*. Полученные результаты расширяют представления о регуляции экспрессии гена *aroA-I* факторами, играющими ключевую роль в регуляции метаболизма и ответа на оксидативный стресс. В настоящей работе выявлена отрицательная обратная связь между концентрацией инсулина и продукцией белка *aroA-I* клетками HepG2. В диссертации высказана идея о том, что эти данные могут быть учтены при разработке антиатеросклеротических препаратов на основе лигандов ядерных рецепторов и ингибиторов сигнальных белков, а также препаратов, повышающих содержание инсулина в крови. Выявленное в

настоящей работе подавление экспрессии apoA-I при оксидативном стрессе позволяет предложить снижение уровня эндогенной H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в клетках печени в качестве мишени антиатеросклеротических препаратов.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 8 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 4 статьи общим объемом 2,1 печатных листа.

Наиболее значимые из них:

1. Shavva V.S. Insulin-Mediated Downregulation of Apolipoprotein A-I Gene in Human Hepatoma Cell Line HepG2: The Role of Interaction Between FOXO1 and LXR $\beta$  Transcription Factors / V. S. Shavva, A. M. Bogomolova, A. A. Nikitin, E. B. Dizhe, D. A. Tanyanskiy, A. M. Efremov, G. N. Oleinikova, A. P. Perevozchikov, S. V. Orlov // J. Cell. Biochem. – 2017. – Т. 118 – 382–396с (авторский вклад 75%).
2. Shavva V.S. FOXO1 and LXR $\alpha$  downregulate the apolipoprotein A-I gene expression during hydrogen peroxide-induced oxidative stress in HepG2 cells / V. S. Shavva, A. M. Bogomolova, A. A. Nikitin, E. B. Dizhe, G. N. Oleinikova, I. A. Lapikov, D. A. Tanyanskiy, A. P. Perevozchikov, S. V. Orlov // Cell Stress Chaperones – 2017. – Т. 22 – 123–134с (авторский вклад 75%).

На автореферат поступил отзыв от:

Самойлович Марины Платоновны – ведущего научного сотрудника Лаборатории гибридной технологии, доктора биологических наук и Смирнова Ильи Валерьевича – научного сотрудника Лаборатории гибридной технологии, кандидата биологических наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован наличием публикаций в соответствующей сфере исследований,

способностью определить научную и практическую ценность диссертации и широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция регуляции экспрессии гена *aroA-I* при оксидативном стрессе и действии инсулина в клеточной модели гепатомы человека HepG2.

предложены оригинальные суждения по заявленной тематике, состоящие в обосновании положения о том, что подавление экспрессии гена *aroA-I* при оксидативном стрессе осуществляется в результате активации сигнальных каскадов p38, JNK, Src и AMPK. Установлено, что подавление экспрессии гена *aroA-I* инсулином осуществляется в результате активации сигнальных каскадов PI3K/Akt/mTOR, p38, JNK и MEK.

доказано, что транскрипционные факторы FOXO1 и LXR $\alpha$  необходимы для подавления экспрессии гена *aroA-I* при оксидативном стрессе. В инсулин-зависимом снижении уровня мРНК *aroA-I* принимают участие факторы FOXO1 и FOXA2, а также ядерные рецепторы LXR $\alpha$  и LXR $\beta$ .

введены новые представления о формировании комплексов между ядерными рецепторами и транскрипционными факторами семейства Forkhead. Показано образование комплекса белков FOXO1 и LXR $\beta$ , а также FOXA2 и LXR $\alpha$  *in vivo*, и установлена необходимость данных комплексов для подавления экспрессии гена *aroA-I* инсулином.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:

доказаны положения о негативном влиянии инсулина и оксидативного стресса на экспрессию гена и синтез белка *aroA-I* клетками гепатомы человека HepG2;

изложены доказательства существенной роли комплексов транскрипционных факторов в регуляции экспрессии метаболических генов, в частности комплексов ядерных рецепторов LXR $\alpha$  и LXR $\beta$  с транскрипционными факторами FOXA2 и FOXO1;

получены существенные подтверждения теории о влиянии инсулинового сигналинга на экспрессию генов и продукцию белков метаболизма холестерина, что представляет существенный интерес ввиду стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы при взаимодействии с ними липопротеидов высокой плотности, содержащих белок apoA-I;

изучены различия влияния инсулина и агониста LXR $\alpha$  на ядерно-цитоплазматическую локализацию и стабильность комплексов FOXO1/LXR $\beta$  и FOXA2/LXR $\alpha$ ;

проведена модернизация существующей методики иммунопреципитации хроматина и адаптация метода для работы с культурой клеток HepG2.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в курс лекций, читаемый на кафедре эмбриологии биологического факультета СПбГУ, результаты по влиянию инсулина и агониста LXR $\alpha$  TO901317 на ядерно-цитоплазматическую локализацию и стабильность комплексов FOXO1/LXR $\beta$  и FOXA2/LXR $\alpha$ .

определены перспективы практического использования данных о взаимодействии инсулинового сигналинга и метаболизма холестерина в терапии метаболического синдрома;

создана модель изучения влияния оксидативного стресса и инсулинового сигналинга на экспрессию генов метаболизма холестерина;

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты получены с использованием адекватных методов исследования на сертифицированном оборудовании с достаточным числом наблюдений, показана воспроизводимость результатов исследования в разных условиях;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментально-биохимическими данными по теме диссертации;

использованы адекватные методы обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в: оценке современного состояния

выбранных областей исследования, получении экспериментальных результатов, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и выступлении с докладами на конференциях.

На заседании 19 октября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Шавва В.С. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 29 человек, из них 11 докторов наук по специальности 03.01.04 «биохимия» (5 докторов биологических наук и 6 докторов медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета проголосовали: за - 25, против - 1, недействительных бюллетеней - 2.

Председатель диссертационного совета,

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор



*Саша*

Сапронов Н.С.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук

*Л.К.*

Хныченко Л.К.

19 октября 2017 года