

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию Таныгиной Е.С.

*«ВОЗДЕЙСТВИЕ БИГУАНИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ
ПАТОЛОГИИ», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия*

Диссертационная работа Таныгиной Е.С. посвящена одной из современных проблем медицинской биохимии – оценке протекторного действия веществ с антиоксидантными свойствами при развитии патологических состояний, сопровождающихся окислительным стрессом. Известно, что распространенным механизмом нарушения структурного и функционального состояния многих клеточных систем является интенсификация образования активных форм кислорода, в норме принимающих участие в ряде метаболических реакций. В настоящее время активным кислородным метаболитам отводят значительную роль в патогенезе заболеваний различной этиологии, в том числе повреждений сердца при кардиоваскулярных нарушениях. Уровень свободнорадикальных соединений в организме находится под контролем сложной многоуровневой антиоксидантной системы, включающей ряд ферментативных и неферментативных компонентов. Кроме этого, важную роль в лимитировании скорости свободнорадикальных процессов отводят некоторым ферментам окислительного метаболизма, функционирование которых может быть сопряжено с работой антиоксидантной системы. В то же время при кардиоваскулярной патологии наблюдается ослабление системы контроля за уровнем процессов свободнорадикального окисления, в связи с чем представляется весьма важным поиск веществ-антиоксидантов, способных при введении на фоне развития окислительного стресса оказывать протекторный эффект. В медицинской практике при лечении заболеваний

различной этиологии, когда антиоксидантная система организма не справляется с усиленной продукцией активных форм кислорода, широко используют антиоксиданты природного и синтетического происхождения. В качестве таких веществ в настоящей работе были выбраны гетероциклические производные бигуанида. Показано, что бигуанидиновые производные, проявляя свои антиоксидантные свойства, способствуют ослаблению нагрузки на супероксиддисмутазу и каталазу, обеспечивающих первую линию защиты за счет элиминации первичных АФК – O_2^- и H_2O_2 . Кроме этого, бигуаниды способствуют снижению интенсивности свободнорадикального окисления и процессов ПОЛ в клеточных компартментах. Также 3,5-дикарбометоксифенилбигуанид и 2,4-диметоксифенилбигуанид могут участвовать в регуляции функционирования глутатионредуктазной/глутатионпероксидазной системы, активности ряда ферментов окислительного метаболизма. Следует отметить, что изучение влияния бигуанидов на свободнорадикальный гомеостаз при кардиоваскулярных нарушениях у крыс играет существенную роль в понимании развития патологического процесса и поиске путей его коррекции. В связи с этим актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнения.

Новизна данной работы состоит в том, что впервые проведены комплексные исследования воздействия бигуанидиновых производных на интенсивность свободнорадикального окисления и активность ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы при кардиоваскулярной патологии у крыс. Автором показано, что бигуанидиновые производные могут проявлять кардиопротекторные свойства, они способствуют торможению свободнорадикальных процессов и могут выступать в качестве антиоксидантов, уменьшая нагрузку на АОС организма. Представленные в диссертационной работе данные о проявлении бигуанидиновыми производными протекторного действия при кардиоваскулярных нарушениях имеют важное практическое значение, так

как могут способствовать расширению спектра применения бигуанидов в клинических испытаниях при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ полученных результатов позволил диссертанту предложить гипотетическую схему, отражающую возможное воздействие производных бигуанида на свободнорадикальный гомеостаз организма при кардиоваскулярной патологии.

Диссертация написана на 253 страницах текста. Литературный обзор включает анализ большого числа как отечественных, так и зарубежных источников. Кроме обзора литературы в диссертации представлены введение, описание объекта и методов исследования, главы с полученными результатами и их обсуждением (3-4 главы), заключение, выводы, список литературы (389 источника). Иллюстративный материал включает 3 схемы, 8 таблиц, 37 рисунков и 16 рисунков в приложении.

Автором представлен информативный литературный обзор, в котором рассматриваются как вопросы о роли свободнорадикального окисления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так и аспекты применения бигуанидиновых производных при различных патологических состояниях.

Проведенные автором исследования логичны и последовательны. Иллюстративный материал наглядно отражает результаты экспериментов. Для решения поставленных задач были использованы адекватные, современные методы физико-химической биологии, такие, как спектрофотометрия, биохемилюминесценция, электрофорез, что позволяет эффективно проводить исследования такого уровня. Все полученные экспериментальные данные подвернуты математической обработке.

В третьей и четвертой главе приводятся результаты исследования влияния бигуанидиновых производных на показатели цитолиза клеток миокарда, интенсивность свободнорадикального окисления, степень фрагментации ДНК, активность антиоксидантных ферментов, ряда ферментов окислительного метаболизма, содержание низкомолекулярных антиоксидантов в ткани сердца и сыворотке крыс при кардиоваскулярной

патологии, индуцированной введением адреналина и адьюванта Фрейнда. Показано, что исследуемые вещества в определенных дозах обладают способностью принимать участие в нормализации клеточного метаболизма в условиях развития окислительного стресса, обусловленного кардиоваскулярными повреждениями.

В заключении автором приведена гипотетическая схема регуляции свободнорадикального гомеостаза с участием бигуанидиновых производных.

Интерпретация полученных диссертантом результатов интересна и подкреплена большим иллюстративным материалом, что позволяет считать представленную работу солидным и экспериментально подтвержденным трудом.

Выводы, сделанные автором, теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены.

Основные положения диссертационной работы представлены в 13 публикациях, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

В то же время работа не лишена и некоторых недостатков, в связи с чем возникли следующие вопросы:

1. Как может быть оценен вклад синтетических производных бигуанидов в иммуноопосредованные реакции при развитии ревматоидного артрита?
2. Проводилась ли оценка показателей иммунного статуса у экспериментальных животных при воздействии синтетических производных бигуанида в условиях развития ревматоидного артрита?
3. Результаты проведенной оценки активности маркерных ферментов цитолиза кардиомиоцитов не нашли свое отражение на гипотетической схеме, представленной автором.

Однако, несмотря на замечания, представленная работа интересна как с практической, так и с теоретической точки зрения. Полученные результаты по проявлению бигуанидиновыми производными кардиопротекторных и антиоксидантных свойств при сердечно-сосудистых нарушениях могут способствовать выяснению молекулярных механизмов развития

патологических процессов и их коррекции под действием веществ-антиоксидантов.

По своей актуальности, новизне и содержанию работа Е.С. Таныгиной полностью соответствует требованиям п. 8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки России. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Ассистент кафедры биохимии
Воронежского государственного
медицинского университета
имени Н.Н. Бурденко, к.б.н.
Адрес: 394036, г. Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10
Тел: 8(473)253-03-38
e-mail: biohimiya@vsmaburdenko.ru



О.В. Земченкова

