

Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы
биотехнологии»
Российской академии наук»
119071, Москва, Ленинский пр-т, 33, стр. 2
Тел. 954-52-83, факс: 954-27-32
30.09.2015 № 12307-217-685
на № 0100-11307-25.09.2015

УТВЕРЖДАЮ:

30 сентября 2015 года
Зам. директора Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук,
д.х.н., проф. Б.Б. Дзантиев



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ДИССЕРТАЦИЮ
ТАНЬГИНОЙ Е.С. «ВОЗДЕЙСТВИЕ БИГУАНИДИНОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ», представленной на соискание
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04.-
Биохимия.

Структура и объем работы

Структура представленной диссертационной работы стандартна и состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части и обсуждения результатов (2-4 главы), заключения, выводов и списка литературы (389 источника). Иллюстративный материал включает 37 рисунков, 8 таблиц и 3 схемы, в Приложении содержатся 16 рисунков.

Обзор литературы, представленный в работе, достаточно полно освещает вопросы, имеющие отношение к теме исследования. В нем рассмотрены следующие аспекты: характеристика свободнорадикального окисления биомолекул в живых организмах, генерация активных форм кислорода при сердечно-сосудистой патологии разной этиологии и функционирование антиоксидантной системы организма в данных условиях. Подробно освещены вопросы, связанные с сердечно-сосудистыми нарушениями, возникающими при патологических состояниях миокарда различного генеза. Довольно подробно представлен обзор данных, касающихся спектра биологической активности гуанидиновых производных и возможности их применения при различных патологиях.

Хорошее впечатление оставляет методическая глава. Достаточно подробное изложение используемых в работе методик - позволяет их легко воспроизвести. Работа

проведена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов исследования, применяемые методы и подходы адекватны поставленным задачам. Использование в экспериментах лабораторных крыс происходило в соответствии с принципом гуманности и требованиями международных правил гуманного отношения к животным (УК РФ ст. 245). Автором была проведена необходимая статистическая обработка данных.

Анализ полученных данных показал, что при введении бигуанидиновых производных на фоне развития сердечно-сосудистой патологии разной этиологии у экспериментальных животных наблюдаются изменения в направлении контроля большинства исследованных параметров, отражающих интенсивность свободнорадикальных процессов, развитие апоптоза, активность ряда компонентов антиоксидантной системы и некоторых ферментов окислительного метаболизма. Кроме того, следует отметить, что воздействие исследуемых бигуанидов на свободнорадикальный гомеостаз животных с сердечно-сосудистой патологией носило дозозависимый характер. Наиболее выраженный протекторный эффект выявлен для доз бигуанидиновых производных 25 и 50 мг/кг. Введение данных веществ в указанных дозах сопровождалось наибольшим изменением исследуемых параметров в сторону контрольных значений. На основании проведенных исследований предложена гипотетическая схема влияния бигуанидиновых производных на свободнорадикальный гомеостаз при сердечно-сосудистой патологии.

Актуальность темы выполненной работы

Имеются сведения, что значительная продукция активных форм кислорода в условиях сердечно-сосудистой патологии может являться одним из звеньев патогенеза за счет активации свободнорадикального окисления. Кроме того, повреждения миокарда взаимосвязаны с гипоксическим состоянием, при котором нарушается генерация и утилизация активных форм кислорода, а также накапливаются токсические продукты свободнорадикального окисления. При заболеваниях подобного рода может иметь место дисбаланс между работой антиоксидантной системы, регулирующей интенсивность свободнорадикальных процессов, и образованием активных форм кислорода. Окислительный стресс может вести к повреждению биомолекул, нарушению жизнедеятельности клеток и их апоптотической гибели. Таким образом, существенный интерес представляет поиск соединений, способных воздействовать на компоненты антиоксидантной системы и повышать резистентность организма к повреждающему действию свободных радикалов в патологическом состоянии. В этой связи, актуально

исследование гетероциклических производных бигуанида, обладающих широким спектром биологической активности.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, для науки и практики

Автором впервые были проведены комплексные исследования воздействия бигуанидиновых производных на интенсивность свободнорадикального окисления и активность ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы при сердечно-сосудистой патологии различной этиологии у крыс. Также впервые было изучено воздействие производных бигуанида на активность ряда ферментов окислительного метаболизма, способных участвовать в регуляции свободнорадикальных процессов, в условиях сердечно-сосудистой патологии, индуцированной введением адреналина и развивающейся на фоне ревматоидного артрита, в эксперименте на животных. Выявлено, что бигуанидиновые производные могут проявлять кардиопротекторные свойства, они способствуют торможению свободнорадикальных процессов и могут выступать в качестве антиоксидантов, уменьшая нагрузку на антиоксидантную защиту организма в условиях сердечно-сосудистых нарушений, индуцированных введением адреналина и развитием ревматоидного артрита. Полученные результаты нашли свое отражение в заключительной схеме, описывающей участие бигуанидиновых производных в регуляции свободнорадикального гомеостаза при сердечно-сосудистой патологии.

Результаты, полученные Е.С. Таныгиной, имеют научную значимость как с точки зрения формирования новых и углубления имеющихся фундаментальных представлений о патобиохимических процессах, сопряженных с развитием окислительного стресса, так и с точки зрения решения проблем коррекции метаболических нарушений путем введения веществ-протекторов при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Работа имеет фундаментальный характер, однако результаты данного исследования могут служить основой разработки новых способов профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений. Данные, полученные в ходе работы, могут быть применены при разработке антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений, а также могут быть использованы как материалы доклинического исследования с целью дальнейшего клинического исследования перспективных лекарственных препаратов на основе производных гуанидина. Результаты, представленные в работе, являются новыми и интересными, имеют важное значение для науки и практики. Итоги работы вносят вклад в решение проблемы по выявлению

нарушений метаболизма и поиску оптимальных путей их коррекции в патологическом состоянии.

Замечания по диссертации

В целом диссертационная работа оставляет хорошее впечатление. Научная значимость, достоверность и обоснованность результатов, представленных диссертантом, не вызывают сомнения.

В то же время, по работе можно сделать ряд замечаний:

1. Представляли бы интерес данные о влиянии бигуанидиновых производных на экспрессию антиоксидантных ферментов.
2. Автор не приводит обоснования выбора доз бигуанидиновых производных используемых в экспериментах.
3. Хотелось бы, чтобы автор пояснил, какие особенности структуры бигуанидиновых производных обеспечивают их антиоксидантные свойства.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют основных достоинств рецензируемой диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные диссертантом результаты могут быть использованы при проведении научно-исследовательской работы и в учебном процессе при чтении лекций по общему курсу “Биохимия” и спецкурсов по энзимологии, патобиохимии в Воронежском государственном университете, Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко, Российском государственном медицинском университете, Институте биохимии им. А.Н. Баха РАН, Институте фундаментальных проблем биологии РАН, Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН и ряде других учебных и научных центров России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Е.С. Таныгиной имеет все необходимые элементы, позволяющие считать ее отвечающей требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Мы считаем, что актуальность представленной работы, перечень исследованных вопросов, научная новизна и возможности практического применения позволяют отнести ее к числу исследований высокого научного уровня.

По нашему мнению, по уровню выполнения и полноте представления в научных публикациях обсуждаемая диссертация заслуживает положительной оценки, а ее автор, Е.С. Таныгина - присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности – биохимия (03.01.04.).

Диссертация рассмотрена на расширенном заседании лаборатории экологии и эволюции Института биохимии имени А.Н.Баха Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук РАН 30 сентября 2015 г. (протокол № 1).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории экологии и эволюции
Института биохимии им. А.Н.Баха Федерального
исследовательского центра «Фундаментальные основы
биотехнологии» Российской академии наук,
доктор биологических наук, профессор
Российская Федерация, 119071, г. Москва,
Ленинский проспект, дом 33, строение 2,
Телефон: 8(495) 952-34-31
Факс: 8(495) 954-27-32
E-mail: tabinbi@mail.ru



Белозерская Т.А.



Подпись Белозерской Т.А. заверяю