

## ОТЗЫВ

официального оппонента Дерябиной Юлии Ивановны  
на диссертационную работу Крыльского Евгения Дмитриевича  
«СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ  
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ  
И ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ»,  
*представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.01.04 – биохимия*

### **Актуальность исследования**

Тема диссертационной работы Крыльского Е.Д. соответствует одной из значимых проблем современной медицинской биохимии – исследованию нарушений свободнорадикального гомеостаза при ревматоидном артрите и поиску способов их метаболической коррекции. Известно, что активизация свободнорадикального окисления при данном заболевании, происходящая вследствие чрезмерной генерации активных форм кислорода иммунокомпетентными клетками, является одним из ключевых звеньев патогенеза ревматоидного артрита, приводящего к нарушению структурного и функционального состояния клеточных систем и тканей. Интенсивность свободнорадикального окисления в организме контролируется сложной многоуровневой антиоксидантной системой, состоящей из ферментативных и неферментативных компонентов, а также рядом ферментов окислительного метаболизма, функционирование которых сопряжено с работой системы антиоксидантной защиты. Развитие ревматоидного артрита сопровождается нарушением баланса про- и антиоксидантных процессов и возникновением окислительного стресса. Однако, не смотря на высокий интерес к данной проблеме среди исследователей, многие вопросы до сих пор носят дискуссионный характер. Вместе с тем, актуальными представляются работы, посвященные поиску способов метаболической коррекции окислительного стресса при данной патологии с помощью соединений, обладающих

антиоксидантными свойствами. Одним из таких веществ может выступать тиоктовая кислота – биологически активное соединение, участвующее в ряде биологических процессов в организме. Показано, что восстановленная форма тиоктовой кислоты – дигидролипоевая кислота, является мощным антиоксидантом, способным нейтрализовать свободные радикалы, хелатировать ионы металлов переменной валентности, восстанавливать окисленные формы других антиоксидантов. Таким образом, изучение влияния тиоктовой кислоты на свободнорадикальный гомеостаз при ревматоидном артрите у крыс обеспечивает вклад в понимание развития патологического процесса и поиск путей его коррекции, что определяет актуальность темы диссертационной работы.

### **Научная новизна исследования**

Новизна данной работы заключается в том, что впервые было проведено комплексное исследование воздействия тиоктовой кислоты на интенсивность свободнорадикального окисления и апоптотических процессов, активность антиоксидантной системы и ряда ферментов окислительного метаболизма, а также на уровень транскриптов генов важнейших антиоксидантных ферментов при ревматоидном артрите у крыс. Автором показано, что тестируемое соединение проявляет протекторные свойства, способствует торможению свободнорадикальных процессов и уменьшению нагрузки на антиоксидантную систему организма.

### **Научно-практическая значимость работы**

Результаты работы, проведенной по теме диссертации, имеют важное практическое значение, способствуя расширению спектра использования тиоктовой кислоты как потенциального терапевтического средства в лечении ревматоидного артрита. Анализ полученных результатов позволил диссертанту предложить гипотетическую схему, отражающую возможное воздействие тиоктовой кислоты на свободнорадикальный гомеостаз организма при ревматоидном артрите. Материалы исследования применяются в учебной работе на медико-биологическом факультете Воронежского

государственного университета, а также при проведении практикумов, выполнении курсовых и выпускных квалификационных работ студентами Воронежского государственного университета.

### **Структура диссертации**

Диссертация написана на 216 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 главы), заключение, выводы, список литературы (420 источников). Иллюстративный материал включает 1 схему, 9 таблиц, 37 рисунков и 10 рисунков в Приложении.

Литературный обзор, представленный автором, информативен, в нем рассматриваются как вопросы об особенностях ревматоидного артрита, роли свободнорадикального окисления в патогенезе заболевания, так и аспекты биологической активности тиоктовой кислоты.

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 иммуноферментные методы, спектрофотометрия, биохемилюминесценция, электрофорез, ПЦР в реальном времени, что позволяет эффективно проводить исследования такого уровня. Все полученные экспериментальные данные подвергнуты математической обработке.

В третьей, четвертой и пятой главах приводятся результаты исследования параметров, отражающих динамику развития ревматоидного артрита и влияние тиоктовой кислоты на маркерные показатели заболевания, интенсивность свободнорадикального окисления и апоптотических процессов, активность антиоксидантной системы и ряда ферментов окислительного метаболизма, уровень транскриптов генов антиоксидантных ферментов в тканях крыс при ревматоидном артрите. Показано, что

тестируемое соединение обладает способностью принимать участие в нормализации клеточного метаболизма в условиях развития окислительного стресса на фоне ревматоидного артрита.

В заключении автором приведена гипотетическая схема регуляции свободнорадикального гомеостаза с участием тиоктовой кислоты.

Интерпретация полученных диссертантом результатов интересна и подкреплена большим иллюстративным материалом, что позволяет считать представленную работу законченным и экспериментально подтвержденным трудом. Выводы, сделанные автором, теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены. Основные положения диссертационной работы представлены в 14 публикациях, в том числе в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

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

1. Проводилась ли оценка уровня транскриптов генов глутатионтрансферазы при воздействии тиоктовой кислоты в условиях развития ревматоидного артрита?
2. Осуществлялся ли анализ активности каких-либо ферментов, участвующих в метаболизме цитрата, помимо аконитатгидратазы, в условиях введения тиоктовой кислоты на фоне патологии?

Однако, несмотря на замечания, работа представляется интересной как с практической, так и с теоретической точки зрения. Полученные результаты по проявлению тиоктовой кислотой протекторных и антиоксидантных свойств при ревматоидном артрите могут способствовать выяснению молекулярных механизмов развития патологических процессов и их коррекции под действием веществ-антиоксидантов.

### **Заключение**

Диссертация Крыльского Евгения Дмитриевича «Свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при ревматоидном артрите и воздействии тиоктовой кислоты» является завершенной научно-квалификационной работой,

посвященной решению актуальной проблемы в области изучения механизмов развития ревматоидного артрита и поиску путей коррекции патологического состояния, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Заведующая лабораторией  
экологической и эволюционной биохимии  
ФГУ «Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук»  
Кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник



Адрес: Россия, 119071, г. Москва,  
Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.  
Тел: 8(495)-952-25-47  
e-mail: yul\_der@mail.ru