



**МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА  
( МГУ )**

Ленинские горы, Москва,  
ГСП-1, 119991  
Телефон: 939-10-00  
Факс: 939-01-26

13.50.2016 № 1262-16/013-  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ:

\_\_\_\_\_ 2016 года

Проректор – начальник управления  
научной политики и организации  
научных исследований

Московского государственного университета,

д.ф-м.н., проф.,

А.А. Федянин



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ДИССЕРТАЦИЮ КРЫЛЬСКОГО Е.Д.  
«СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ  
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ»,  
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 (2-5 главы), заключения, выводов и списка литературы (420 источников). Иллюстративный материал включает 43 рисунка, 9 таблиц и 1 схему, в Приложении содержатся 10 рисунков.

Обзор литературы, представленный в работе, достаточно полно освещает вопросы, имеющие отношение к теме исследования. В нем рассмотрены следующие аспекты: характеристика ревматоидного артрита, роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболевания и функционирование антиоксидантной системы организма в условиях оксидативного стресса. Подробно освещены вопросы, касающиеся механизмов развития ревматоидного артрита и участия в данном процессе ряда компонентов иммунной системы, имеющих значение для диагностики заболевания.

Хорошее впечатление оставляет экспериментальная часть работы. Достаточно подробное изложение используемых в работе методов позволяет их легко воспроизвести.

Исследование проведено на современном уровне с использованием различных физико-химических методов, применяемые подходы адекватны поставленным задачам. Использование в экспериментах лабораторных крыс осуществлялось в соответствии с принципами 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 индукция ревматоидного артрита сопровождалась возрастанием параметров, отражающих интенсивность свободнорадикального окисления, активность антиоксидантной системы и апоптотических процессов в тканях экспериментальных животных, а также увеличением уровня транскриптов генов важнейших антиоксидантных ферментов. Введение тиоктовой кислоты при этом способствовало изменению большинства исследуемых параметров в направлении контрольных значений. Кроме этого, следует отметить, что воздействие тестируемого соединения на свободнорадикальный гомеостаз животных с ревматоидным артритом носило дозозависимый характер. Наиболее выраженный позитивный эффект был выявлен при использовании протектора в дозе 70 мг/кг веса тела животного. На основании проведенных исследований предложена гипотетическая схема влияния тиоктовой кислоты на свободнорадикальный гомеостаз при ревматоидном артрите.

#### **Актуальность темы выполненной работы**

В настоящее время имеются сведения, свидетельствующие в пользу того, что в процессе патогенеза ревматоидного артрита активизируется генерация активных форм кислорода. Вместе с тем, не хватает работ, посвященных комплексной оценке свободнорадикального гомеостаза при данном заболевании, а имеющиеся данные, касающиеся исследований активности антиоксидантной системы организма, весьма противоречивы. Известно, что свободные радикалы, образовавшиеся в процессе патогенеза ревматоидного артрита, оказывают разрушающее влияние на биологические молекулы, такие как полисахариды, белки, ДНК, а также способны инициировать пероксидное окисление липидов. Результатами данных процессов являются морфо-функциональные нарушения клеточных структур, деградация коллагена, повреждение соединительной ткани. Повреждающему эффекту свободных радикалов противодействует АОС. Исходя из этого, высокую актуальность имеют исследования, направленные на поиск потенциальных веществ – протекторов, обладающих антиоксидантными свойствами. В этой связи, актуально исследование тиоктовой кислоты – биологически активного вещества, участвующего в регуляции обмена липидов, углеводов, холестерина,



а также выступающего в роли кофактора при окислительном декарбоксилировании пирувата и 2-оксоглутарата. Восстановленная форма данного соединения является мощным антиоксидантом, хелатором ионов металлов переменной валентности, сквенджером АФК и восстановителем окисленных форм других антиоксидантов.

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

Автором впервые были проведены комплексные исследования воздействия тиоктовой кислоты на интенсивность свободнорадикального окисления и активность ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы при ревматоидном артрите у крыс. Также впервые было изучено воздействие данного соединения на активность ряда ферментов окислительного метаболизма, способных участвовать в регуляции свободнорадикальных процессов в условиях развития ревматоидного артрита в эксперименте на животных. Выявлено, что тиоктовая кислота может проявлять протекторные свойства, способствуя торможению свободнорадикальных процессов и уменьшая нагрузку на антиоксидантную защиту организма в условиях развития ревматоидного артрита. Полученные результаты нашли свое отражение в заключительной схеме, описывающей участие тиоктовой кислоты в регуляции свободнорадикального гомеостаза при ревматоидном артрите.

Результаты, полученные Е.Д. Крыльским, 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 аутоиммунных заболеваний. Работа имеет фундаментальный характер, однако результаты данного исследования могут служить основой разработки новых способов профилактики и лечения ревматоидного артрита. Данные, полученные в ходе работы, также могут быть использованы как материалы доклинического исследования с целью дальнейшего клинического анализа применения тиоктовой кислоты в терапии ревматоидного артрита. 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. Автор в своем исследовании приводит данные о содержании восстановленного глутатиона в норме, патологическом состоянии и действии тиоктовой кислоты. Вместе с тем, представляется целесообразным определение уровня окисленного глутатиона в тканях экспериментальных групп животных.
2. Хотелось бы, чтобы автор пояснил, оказывает ли тиоктовая кислота помимо своих позитивных эффектов какое-либо воздействие на метаболизм в норме и патологическом состоянии.

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 национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова, Федеральном исследовательском центре «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Институте теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук и ряде других учебных и научных центров России.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По нашему мнению, диссертация Е.Д. Крыльского «Свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при ревматоидном артрите и воздействии тиоктовой кислоты» является самостоятельным законченным научным исследованием и соответствует специальности 03.01.04 – биохимия, отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 как научная квалификационная работа, в которой содержится решение

актуальной задачи по исследованию свободнорадикального гомеостаза при ревматоидном артрите и воздействии тиоктовой кислоты в эксперименте на животных.

Диссертация рассмотрена на расширенном заседании лаборатории структуры и функции мембран Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета 4.10.2016 г.

Зам. директора по научной работе

Научно-исследовательского института

физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского

Московского государственного университета,

академик РАН, доктор химических наук, профессор

Российская Федерация, 119992, г. Москва,

Ленинские горы, дом 1, строение 40,

Телефон: 8 (495) 939-31-43

E-mail: bogdanov@belozersky.msu.ru



Богданов А.А.

Руководитель лаборатории

структуры и функции мембран

Научно-исследовательского института

физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского

Московского государственного университета,

доктор химических наук, профессор

Российская Федерация, 119992, г. Москва,

Ленинские горы, дом 1, строение 40,

Телефон: 8 (495) 930-00-87

E-mail: bioeng@genebee.msu.ru

Ягужинский Л.С.