

ОТЗЫВ

официального оппонента Дерябиной Юлии Ивановны
на диссертационную работу Столяровой Анны Олеговны
«РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ
ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАКСЕНА И ЭПИФАМИНА»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность исследования

Актуальность диссертационной работы Столяровой А.О. не вызывает сомнений, поскольку данное исследование посвящено одной из наиболее острых проблем современной биомедицины – ишемии головного мозга. Известно, что основной вклад в реализацию ишемического и реперфузионного повреждения нервных клеток вносят лактатацидоз, острый энергодефицит, глутаматная эксайтотоксичность, кальциевая перегрузка, чрезмерная активизация, помимо некроза, процессов апоптоза и аутофагии. Наряду с этим, одним из наиболее существенных звеньев в патогенезе подобных нейрональных нарушений выступает окислительный стресс, индуцированный чрезмерной генерацией активных форм кислорода в митохондриях в результате работы электрон-транспортной цепи, а также ферментными системами, такими как ксантинооксидаза и иммунокомпетентными клетками на фоне активизации воспаления. Деструктивному действию свободных

радикалов противостоит антиоксидантная система организма, резервов которой, однако, в случае глубокого ишемического повреждения может оказаться недостаточно для эффективного подавления свободнорадикального окисления. Исходя из этого можно заключить, что исследования, направленные на выяснение регуляции функционирования системы антиоксидантной защиты, а также на поиск соединений, оказывающих антиоксидантное действие в условиях ишемии и реперфузии головного мозга, имеют высокую фундаментальную и практическую значимость. В данном приложении высокий интерес представляет изучение эффектов мелатонина и средств, корректирующих его уровень в организме. Так, из литературных источников известно, что гормон мелатонин обладает широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную и нейропротекторную. В работе Столяровой А.О. для исследования были выбраны два средства с мелатонин-корректирующим эффектом - мелаксен и эпифамин. Таким образом, изучение влияния данных протекторов на регуляцию свободнорадикального гомеостаза при ишемии/реперфузии головного мозга 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 мелаксена и эпифамина на

интенсивность свободнорадикального окисления и апоптотических процессов, активность антиоксидантной системы и ряда ферментов окислительного метаболизма, уровень транскриптов генов важнейших антиоксидантных ферментов, а также генов факторов, регулирующих адаптивный клеточный ответ и развитие нейровоспалительной реакции при ишемии/реперфузии головного мозга у крыс. Полученные автором результаты свидетельствуют, что тестируемые средства обладают нейропротекторным эффектом, способствуют торможению свободнорадикальных процессов и уменьшению нагрузки на антиоксидантную систему организма.

Научно-практическая значимость работы

Результаты работы, проведенной по теме диссертации, имеют высокую фундаментальную и научно-практическую ценность, поскольку вносят вклад в понимание механизмов регуляции свободнорадикального гомеостаза при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга, а также расширяют известные спектры возможного применения препаратов, корректирующих уровень мелатонина в организме. Анализ полученных результатов дал основания предложить гипотетическую схему, отражающую возможное воздействие мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз организма при ишемии/реперфузии головного мозга. 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 178 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 (317 источников). Иллюстративный материал включает 4 таблицы и 23 рисунка.

Литературный обзор, представленный автором, достаточно информативен, в нем рассматриваются различные биохимические аспекты патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга, роль свободнорадикального окисления в развитии заболевания, биологические эффекты мелатонина и характеристика препаратов, способных корректировать его уровень.

Проведенные автором исследования логичны и последовательны. Иллюстративный материал наглядно отражает результаты экспериментов. Для решения поставленных задач были использованы современные методы физико-химической биологии, такие, как спектрофотометрия,

биохемилюминесценция, электрофорез, ПЦР в реальном времени, что отвечает задачам исследования и позволяет эффективно проводить исследования подобного уровня. Все полученные экспериментальные данные подвергнуты статистической обработке.

В третьей, четвертой и пятой главах приводятся результаты исследования воздействия мелаксена и эпифамина на параметры интенсивности свободнорадикального окисления и апоптотических процессов, активность антиоксидантной системы и ряда ферментов окислительного метаболизма, уровень транскриптов генов антиоксидантных ферментов и генов факторов, участвующих в регуляции антиокислительной защиты и воспалительных процессов в тканях крыс при ишемии/реперфузии головного мозга. Показано, что тестируемые средства обладают способностью принимать участие в нормализации клеточного метаболизма в условиях развития окислительного стресса на фоне ишемического и реперфузионного повреждения. В заключении автором приведена гипотетическая схема регуляции свободнорадикального гомеостаза с участием мелатонин-корректирующих препаратов.

Обсуждение полученных диссертантом результатов представляется достаточно обстоятельным и подкрепленным обширным 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 20 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

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

1. С целью более подробного выяснения механизмов адаптивного клеточного ответа при развитии патологии было бы интересно оценить активность антиоксидантных ферментов в различных клеточных фракциях, также, как и исследовать уровень транскриптов нескольких форм супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.
2. Автором проводилось исследование содержания цитрата и фермента, участвующего в его метаболизме – аконитатгидратазы - в тканях крыс экспериментальных групп. Наряду с этим, для более целостной картины было бы целесообразно оценить активность цитратсинтазы.

Однако, несмотря на замечания, работа представляется интересной как с практической, так и с теоретической точки зрения. Полученные результаты по проявлению мелаксенон и эпифамином протекторных и антиоксидантных свойств при ишемии/реперфузии головного мозга могут способствовать выяснению молекулярных механизмов развития патологических процессов и их коррекции под действием веществ-антиоксидантов.

Заключение

Диссертация Столяровой Анны Олеговны «РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАКСЕНА И ЭПИФАМИНА» является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной проблемы в области изучения механизмов развития ишемии/реперфузии головного мозга 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,
ведущий научный сотрудник
Адрес: Россия, 119071, г. Москва,
Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Тел: 8(495)-952-25-47
e-mail: deryabina@inbi.ras.ru; yul_der@mail.ru

