

ОТЗЫВ

официального оппонента Котовой Юлии Александровны на
диссертационную работу Гориной Екатерины Ильиничны
«ВОЗДЕЙСТВИЕ БИГУАНИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА
АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРЫС ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ,
ИНДУЦИРОВАННОЙ СТРЕПТОЗОЦИНОМ И ПРОТАМИН-
СУЛЬФАТОМ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность исследования

Актуальность диссертационной работы обусловлена значительной распространенностью, тяжестью течения и частотой осложнений сахарного диабета 2 типа. Представленная работа посвящена одной из современных проблем медицинской биохимии – поиску веществ, обладающих протекторным и антиоксидантным действием на фоне развития патологических состояний, сопровождающихся развитием окислительного стресса. 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. К настоящему моменту накоплено большое количество данных, свидетельствующих об участии свободнорадикальных процессов в патогенезе ряда заболеваний различной этиологии. Уровень реактивных молекул в организме находится под контролем сложной многоуровневой антиоксидантной системы. В то же время при сахарном диабете 2 типа наблюдается нарушение системы контроля за уровнем окислительных процессов в клетках, в связи с чем представляется весьма важным поиск веществ-антиоксидантов, способных на фоне развития гипергликемии оказывать протекторный эффект с целью

коррекции метаболических нарушений и снижения риска развития осложнений. К соединениям с целевой биологической активностью могут быть отнесены N-[имино(1-пиперидинил)метил]гуанидин (НИПМГ) и 1,3-диметил 5- [(карбамимидамометанимидоил)амино]бензол-1,3-дикарбоксилат (ДКБ) – синтетические бигуанидиновые производные, единственным представителем которых на данный момент в фармакотерапии больных сахарным диабетом 2 типа является метформин. Таким образом, изучение влияния данных веществ на антиоксидантный статус крыс при гипергликемии обеспечивает вклад в понимание развития патологического процесса и поиск путей его коррекции, что позволит в дальнейшем создать основы для антиоксидантной терапии, а также расширить спектр лекарственных средств, применяемых для лечения больных сахарным диабетом 2 типа – одного из наиболее распространенных социально-значимых заболеваний.

Научная новизна исследования

Новизна данной работы состоит в том, что впервые было проведено комплексное исследование воздействия бигуанидиновых производных на интенсивность свободнорадикального окисления и функциональную активность антиоксидантной системы, ряда ферментов окислительного метаболизма, а также уровень транскриптов генов антиоксидантных ферментов в тканях крыс с гипергликемией, индуцированной с помощью стрептозоциновой и протамин-сульфатной моделей. Автором показано, что бигуаниды - НИПМГ и ДКБ, способны проявлять протекторные свойства при развитии гипергликемии, способствуя торможению свободнорадикальных процессов и выступая в качестве наиболее эффективных антиоксидантов по сравнению с метформином по ряду исследуемых показателей.

Научно-практическая значимость работы

Представленные в диссертационной работе данные о воздействии НИПМГ и ДКБ на свободнорадикальный гомеостаз при гипергликемии у крыс имеют важное практическое значение, так как свидетельствуют о возможности их применения для коррекции антиоксидантного статуса при сахарном диабете 2 типа. Результаты работы углубляют фундаментальные представления о путях реализации протекторного действия веществ, обладающих антирадикальным потенциалом, и могут рассматриваться в качестве основы для последующих клинических исследований с целью реализации возможности применения изучаемых веществ в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа.

Материалы работы используются в учебном процессе на медико-биологическом и фармацевтическом факультетах Воронежского государственного университета при проведении практикумов, выполнении курсовых, выпускных квалификационных работ и магистерских диссертаций студентами.

Структура диссертации

Диссертация представлена на 177 страницах машинописного текста, содержит 4 основных раздела, состоящих из введения, обзора литературы, экспериментальной части и обсуждения полученных результатов (2 главы), заключения, выводов и приложения. Список цитируемой литературы насчитывает 213 источников. Иллюстративный материал включает 58 рисунков и 14 таблиц. Автореферат довольно полно отражает содержание диссертации.

Во введении обоснована актуальность темы исследований, поставлены цель и задачи работы, аргументирована научная и практическая значимость, отражена новизна работы.

В первой главе проведен обзор литературы, посвященный вопросам развития свободнорадикального окисления при сахарном диабете 2 типа, функционирования антиоксидантной системы, а также спектру биологической активности бигуанидиновых производных.

Во второй главе довольно полно описаны объект и методы, используемые в работе. Диссертантом использованы современные методы физико-химической биологии, такие как спектрофотометрия, биохемилюминесценция, полимеразная цепная реакция в реальном времени, электрофорез, что позволяет эффективно проводить исследования такого уровня.

В третьей и четвертой главах работы суммированы основные результаты работы. Иллюстративный материал наглядно отражает полученные в ходе экспериментов данные. В первых трех разделах третьей главы приведена информация о критериях поиска тестируемых соединений, описано воздействие бигуанидиновых производных на маркерный показатель развития патологии, а также исследована токсичность исследуемых соединений, что является важным этапом и определяет ход дальнейших экспериментов. Четвертый раздел третьей главы посвящен изучению влияния НИПМГ и ДКБ на интенсивность свободнорадикальных процессов и уровень апоптоза в тканях крыс при гипергликемии.

В четвертой главе оценивается состояние антиоксидантной системы организма при действии бигуанидиновых производных на фоне окислительного стресса. Показано, что уровень транскриптов генов антиоксидантных ферментов, возрастающий при развитии гипергликемии, изменялся в сторону показателей контрольной группы при введении исследуемых веществ.

В заключении автором приведена гипотетическая схема воздействия бигуанидиновых производных на антиоксидантный статус при гипергликемии у крыс.

Обсуждение полученных диссертантом результатов представляется достаточно обстоятельным, что позволяет считать представленную работу законченным трудом.

Выявленные экспериментальные и теоретические закономерности полностью отражены в основных выводах по диссертационной работе.

По работе, тем не менее, имеется ряд замечаний:

1. Представляла бы интерес оценка изменений шапероноподобной активности при моделируемом патологическом состоянии и действии исследуемых бигуанидиновых производных.
2. Хотелось бы, чтобы диссертант дал пояснения, чем определялся выбор низкомолекулярных антиоксидантов при оценке активности антиоксидантной системы.
3. Целесообразной была бы оценка активности не только аконитатгидратазы, но и других ферментов, вовлеченных в метаболизм цитрата.

Сделанные замечания не умаляют значимости выполненной работы. Выдвинутые на защиту положения и сделанные выводы в полной мере обоснованы. Основное содержание диссертации представлено в 14 публикациях, 4 из которых в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, а также системы цитирования Web of Science и Scopus (3 статьи).

Заключение

Диссертация Гориной Екатерины Ильиничны «ВОЗДЕЙСТВИЕ БИГУАНИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРЫС ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ СТРЕПТОЗОЦИНОМ И ПРОТАМИН-СУЛЬФАТОМ» является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной проблемы в области изучения механизмов развития гипергликемии и поиску путей коррекции данного патологического состояния, полностью

соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Доцент кафедры поликлинической терапии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Адрес: 394036, г. Воронеж,

ул. Студенческая, д. 10

Тел. 8(473)260-34-14

E-mail: kotova_u@inbox.ru

Ю.А. Котова

Подпись Котовой Ю.А. удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Л.А. Титова

19.04.2019