

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Лесной Анастасии Сергеевны «ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИМОЛЕКУЛ И ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИНСОМНИЕЙ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3 – Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Анастасии Сергеевны Лесной посвящена тщательному патофизиологическому анализу протекания таких тяжелых событий, как менопауза и сопутствующих ей нарушений сна у представительниц европеоидной и монголоидной рас Восточно-Сибирского региона. Учитывая чрезвычайно высокий уровень светового, шумового и прочих загрязнений в современных городах, нарушения сна могут значительно снижать качество жизни людей и быть триггером к развитию расстройств нервной системы. Однако, тема диссертационного исследования связана не только со стрессом в психологическом значении этого термина, но и с не менее важной областью патологических процессов – окислительным стрессом. В тексте диссертации обсуждается ряд специфических видов окислительного стресса (от карбонильного, галогенирующего и нитрозативного до гликационного, оксидативного и электрофильного), возникающих в том случае, если защитные (главным образом антиоксидантные) ресурсы организма не справляются с повышенной продукцией радикалов, их молекулярных предшественников либо продуктов модификации и окисления. Одним из эффективных подходов для купирования стресса может быть своевременное применение антиоксидантов, но следует отметить, что в силу законов химии при использовании в высоких концентрациях практически любой антиоксидант превращается в генерирующий радикалы прооксидант. Мишенями для окислителей и радикалов в организме могут быть практически все виды биополимеров, в том числе нуклеиновые кислоты, повреждение которых без должной репарации может спровоцировать опухолевую трансформацию клетки. Учитывая то, какой колоссальной нагрузкой для организма женщины является наступление менопаузы и расстройства сна, очевидно, что понимание особенностей реакций организма, в том числе связанных генетическими и расовыми различиями, актуально не только с позиций фундаментальной патофизиологии, но и позволяет предложить пути коррекции стресса, базирующиеся на выявленных изменениях концентрации биомаркеров окислительного стресса и эндогенных антиоксидантов, а также активности антиоксидантных ферментов.

Общая характеристика диссертационного исследования

Диссертация изложена на 130 страницах, построена по традиционному плану, содержит разделы «Список сокращений», «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» «Список литературы». Раздел «Список литературы» содержит 296 ссылок на работы, среди которых 127 отечественных, а 169 – зарубежные, преимущественно это публикации последних 20 лет. Это редкий вид диссертационного исследования по сбалансированному соотношению отечественных и зарубежных источников литературы. Результаты работы иллюстрированы 10 рисунками и 11 таблицами, при этом первый и последний рисунки посвящены обобщению дизайна исследования и результатов диссертации, а именно наиболее значимых изменений показателей окислительного стресса в зависимости расовой принадлежности, стадии менопаузы и наличия расстройств сна. Наличие таких схем безусловно облегчает, как восприятие сути проведенных исследований, так и позволяет оценить: насколько автор проработал тему, вник в суть полученных результатов и способен их интерпретировать.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

В разделе «Введение» обоснована актуальность исследования особенностей модификации биополимеров у представительниц славской и бурятской этнических групп, страдающих от наступления менопаузы и расстройств сна, дается представление о генетической основе выявляемых особенностей и необходимости научного обоснования дальнейшей стратегии коррекций возникающего окислительного стресса. Обозначены имеющиеся пробелы в знаниях о биомаркерах повреждения ДНК, липидов и белков у представительниц населения Восточно-Сибирского региона. Далее последовательно сформулированы цель и задачи исследования; его научная новизна; теоретическая и практическая значимость работы; положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация результатов; личный вклад автора; публикации, а также данные об объеме и структуре диссертационной работы. Использованные формулировки дают полное представление о сути диссертационного исследования и позволяют высоко оценить его как по объему выполненной работы, так и по сложности проблем, которые взялась решить и без сомнения успешно решила Анастасия Сергеевна.

Считаю необходимым отметить, следующие положительные моменты: 1) отточенная формулировка цели исследования о раскрытии закономерностей изменений окислительного стресса для патогенетического обоснования методов их коррекции и профилактики; 2) среди 14 статей, опубликованных по теме диссертационной работы, две

работы опубликованы в журнале Free Radical Biology and Medicine (Q1, IF 8.101) – одном из наиболее авторитетных изданий для публикации работ об окислительном стрессе. Успешное прохождение автором процедуры рецензирования в этом престижном издании является объективно высокой оценкой качества проведенных работ мировым научным сообществом.

Глава «Обзор литературы» занимает одну шестую объема диссертации и дает представление о разнообразии видов окислительного стресса; роли баланса тиолов и дисульфидов, контролируемого системой глутатион-зависимых ферментов; особенностях изменений метаболизма при наступлении менопаузы, а также связи нарушений сна с развитием окислительного стресса, в том числе в зависимости от генетических особенностей у страдающих такими расстройствами женщин. Должен отметить, что хотя в целом раздел «Обзор литературы» производит хорошее впечатление и достаточно полно отражает современное состояние проблемы у рецензента вызвало недоумение отсутствие не только химических формул, но рисунков и таблиц в этом разделе.

В главе «Материалы и методы» описаны дизайн исследования, характеристики исследуемых групп, методы исследования и статистической обработки данных. Стоит отметить безукоризненное и подробное описание части, касающейся отбору обследованных лиц, критериям включения и исключения, особенностях получения образцов крови, в которых затем были определены концентрации показателей окислительного стресса. Увы, с ним контрастирует не вполне подробное описание некоторых из методов измерения биомаркеров окислительного стресса и активности антиоксидантных ферментов. Безусловно в тексте приведены названия использованных наборов реагентов для иммуноферментного либо флуоро- и колориметрического определения показателей, и подробности можно найти с помощью поисковых ресурсов, но привычнее, когда для каждого метода описан принцип анализа. Замечу, что автором четко и подробно описаны статистические методы анализа результатов исследования.

Глава «Результаты и обсуждение» занимает пятую часть объема диссертации, включает последовательный анализ различий показателей окислительного стресса и антиоксидантных ферментов, обусловленных разделением по расовым, климактерическим и сомнологическим признакам, причем проводится не только дисперсионный и корреляционный, но и дискриминантный анализ, а также выбор наиболее информативных показателей. Высоко оценивая суть проведенного анализа, в том числе импонирующую рецензенту идею о своеобразной «глутатионовой» расплате за повышенную скорость обмена у женщин, адаптировавшихся к условиям проживания в условиях сибирского региона, вынужден отметить два недостатка представления данных в этом разделе: 1) в

таблицах концентрации ряда показателей приведены с двумя значащими цифрами в дробной части, можно было бы сократить их до целых чисел, визуальнo разгрузив таблицы, в которых присутствует иногда по 4 ряда четырех либо шестизначных чисел; 2) при корреляционном анализе обсуждаются обратная корреляции GSSG и GSH/GSSG, а также прямая корреляция GSH и GSH/GSSG. С точки зрения химии и математики было бы удивительно, если эти показатели не коррелировали, обычно на корреляциях отношения одних параметров к другим не фокусируют внимание. Высказанные замечания не умаляют значимости проведенных исследований и высокой оценки оригинальных гипотез, высказанных диссертантом. Считаю важным подчеркнуть, что если десять-двадцать лет назад специалисты по окислительному стрессу активно обсуждали объективные сложности адекватной и точной оценки показателей окислительного стресса, то за прошедшие годы ситуация изменилась в лучшую сторону, например, в данной работе автор высоко поставила планку и впервые настолько точно определила референтные границы для активности системы баланса тиолов и дисульфидов, а также биомаркеров окислительного стресса.

В следующем разделе «Заключение» проводится обобщающий анализ выявленных различий, приводятся данные исследований аллельных вариантов ряда участников событий окислительной модификации биополимеров, а также формулируются рекомендации об особенностях назначения антиоксидантной поддержки в зависимости от расовых и сомнологических особенностей нуждающихся в такой помощи лиц, обоснованные результатами исследования.

Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленным задачам и подкрепляются полученными результатами.

Достоверность и научная новизна работы заключается в том, что впервые выявлены расовые и сомнологические особенности реакций организма со стороны системы антиоксидантной защиты и биомаркеров окислительного стресса. Достоверность полученных результатов и выводов подкрепляется достаточным числом лиц в сформированных группах, использованием сертифицированных наборов для оценки концентрации окисленных биополимеров и активности ферментов антиоксидантной защиты, а также адекватных методов математической и статистической обработки экспериментальных данных, наряду с корректной интерпретацией результатов диссертационной работы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа имеет существенное практическое значение, поскольку, как было отмечено выше, автор определил референтные границы показателей окислительного стресса, на

основании выявленных особенностей сформулировал четкую концепцию сути патологических процессов, что позволило обосновать принципы назначения антиоксидантной поддержки для женщин, страдающих от климактерических и сомнологических расстройств.

Теоретическое значение работы состоит в расшифровке механизмов дисбаланса системы регуляции окисленного и восстановленного глутатиона, в также увеличения риска окислительного повреждения ДНК, как расплаты за адаптацию к проживанию в условиях сибирского региона.

Оформление диссертации и автореферата

Диссертационная работа и автореферат изложены хорошим литературным языком, оформлены согласно существующим требованиям. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации. Возможно более информативными было бы представление данных в виде гистограмм и графиков распределений, но данное замечание не снижает высокой оценки работы и носит рекомендательный характер на случай представления автором результатов следующих работ.

По результатам знакомства с диссертационной работой не возникло каких-либо существенных замечаний по сути изложения результатов и интерпретации полученных данных. В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Если роль мелатонина и эстрогенов как антиоксидантов настолько велика, то насколько эффективным по мнению диссертанта могло бы быть использование мелатонина и гормонозаместительной терапии?

2. Почему из участников тиолового баланса была исключена активность глутатионпероксидазы?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают высокой оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Лесной Анастасии Сергеевны «ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОМОЛЕКУЛ И ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТИОЛДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИНСОМНИЕЙ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.3 – патологическая физиология, является завершенной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную научную задачу выяснения механизмов развития окислительного стресса и

возможностей его коррекции в зависимости от этнических, гормональных и сомнологических особенностей. По актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней...», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Лесная Анастасия Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №1 от 9 января 2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук

Заведующий лабораторией биохимической генетики

ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины»

Соколов Алексей Викторович

«08» декабря 2022 г.



197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,

Тел: +7-812-234-56-06, +7-911-967-05-94;

<http://iemspb.ru/>

E-mail: biochemsokolov@gmail.com

