

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Бородулина Владимира Борисовича на диссертационную работу Уразаевой Сабины Ильясовны на тему «Исследование биологических эффектов и механизмов действия глюконатов 3d-металлов при индуцированном иммунодефиците в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия (медицинские науки)

Актуальность исследования

Проблема исследования биологических эффектов соединений, корригирующих иммунодефицитные состояния, в настоящее время стоит особенно остро, т.к. количество таких состояний неуклонно растет. Дисбаланс в иммунной системе приводит к снижению эффективности проводимой терапии, способствует активизации патогенной микрофлоры, что, в свою очередь, приводит к затяжному течению заболевания, тяжелым осложнениям, и в конечном итоге, летальному исходу. Поэтому восстановление функциональной активности иммунной системы необходимо для комплексной терапии различных патологических состояний, а исследование биохимических основ этих воздействий является актуальной проблемой, как медицины, так и биохимии.

В представленной работе диссертантом проведено экспериментальное исследование изменений в системах окислительного и иммунного гомеостаза при индуцированном иммунодефиците под действием соединений 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) с глюконовой кислотой.

Тема диссертационного исследования Уразаевой С.И., безусловно, актуальна, поскольку использование в терапии иммунодефицитных состояний иммунокорригирующих средств, в том числе, соединений переходных металлов, находит все большее применение, а имеющиеся в литературе данные о механизмах их действия неоднозначны и изучены недостаточно.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для реализации цели исследования автором сформулированы и успешно

решены ряд научных задач. Работа является самостоятельным научным исследованием, проведенным на достаточном объеме материала с использованием классических и современных биохимических и иммунохимических методов и аппаратуры. Результаты исследований тщательно статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ. Научные положения и выводы определены результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам. Использованные в диссертации экспериментальная модель и методы исследования базируются на известных и проверяемых фактах. Все сказанное убеждает в обоснованности научных положений и выводов, представленных в данной работе.

Достоверность и научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты, полученные в диссертационной работе, а также выводы, сформулированные диссертантом, обладают необходимой степенью научной новизны. Результаты экспериментальных исследований позволили автору изучить влияние глюконатов 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) на оксидантную систему по уровню ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилированных белков, а также активность антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) при экспериментальном иммунодефиците. Автором также впервые установлено повышение уровня показателей поглотительной и метаболической активности фагоцитов, продукции ряда цитокинов, иммуноглобулинов G и его комплексов с субкомпонентом комплемента C1q под действием исследуемых соединений металлов при индуцированном иммунодефиците.

Новизна исследования подтверждена патентом на изобретение Российской Федерации.

Дизайн исследования, тщательный анализ, статистическая обработка и объём проведённых исследований, использованные методы дают основание считать полученные в диссертации результаты и сделанные на их основании выводы

достоверными.

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на региональных, российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором

Диссертационная работа основана на экспериментальном материале и носит фундаментальный характер. Проведённые исследования позволили пополнить знания об изменениях оксидантно-антиоксидантного и иммунного гомеостаза, вызванного моделированием вторичного иммунодефицита с помощью введения цитостатика циклофосфида и корригирующем действии координационных соединений 3d-металлов.

Результаты работы характеризуют метаболические механизмы действия глюконатов металлов, вводимых перорально в течение двух недель на фоне моделированного иммунодефицита. Показаны позитивные изменения уровней ТБК-активных продуктов, глутатионпероксидазы, каталазы и глутатионтрансферазы в печени экспериментальных животных, метаболической системы фагоцитоза, продукции цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α) и антител. По представленным результатам наиболее выраженное действие на синтез цитокинов проявляли глюконаты цинка и меди. Также показано, что способностью оказывать стимулирующее действие на взаимодействие субкомпонента C1q с комплексом антиген-антитело, обладают глюконаты кобальта и марганца, а соединения железа и меди, напротив, ингибирующее.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Положения, сформулированные в диссертации, могут быть использованы в проведении дальнейших исследований по биологическим эффектам и особенностям

молекулярных механизмов действия глюконатов 3d-металлов на оксидантно-антиоксидантную и иммунную системы. Они экспериментально подтверждают необходимость разработки определённых схем применения соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой. Новые сведения об изменениях метаболизма в печени при введении соединений исследуемых биометаллов могут быть внедрены в образовательные программы подготовки студентов медицинских вузов, а также использоваться в работе клинических медицинских учреждений.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 19 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и литературы. Список литературы включает 275 источников, в том числе 142 иностранных.

Введение изложено в традиционном стиле. Автор освещает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности, апробации результатов исследования, а также личный вклад автора в выполнении работы, внедрение, публикации, объем и структуру диссертации.

Первая глава - обзор литературы - изложена на 34 страницах, в котором подробно представлен анализ работ по изучению метаболических изменений при индуцированном иммунодефиците, роли оксидантно-антиоксидантной системы в поддержании иммунного гомеостаза, а также роли глюконатов 3d-металлов в метаболических процессах организма человека, их физико-химические свойства. Обзор написан достаточно полно, выверен и свидетельствует о глубоком уровне знаний диссертанта о предмете исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены данные об экспериментальном моделировании иммунодефицита у мышей, дозах введения циклофосфамида, глюконатов металлов и препаратов сравнения, методах получения

биологического материала и методах исследования. Эксперименты выполнены на половозрелых молодых самцах мышей (2,5-3 месяца). Автором подробно описаны биохимические и иммунохимические методы исследования, использованное оборудование и коммерческие наборы реагентов отечественных фирм. Доказательность полученных данных обеспечена адекватной статистической обработкой. Комплекс использованных методов исследований вполне информативен.

Третья глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» состоит из 6 подглав, первая из которых посвящена характеристике биохимических изменений уровней продуктов липопероксидации и карбонилирования белков, активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионтрансферазы) в печени иммунодефицитных мышей под действием глюконатов 3d-металлов.

Вторая подглава посвящена оценке влияния исследуемых соединений на восемь показателей, характеризующих поглотительную и метаболическую активность фагоцитирующих клеток.

Соответственно, в третьей и четвертой подглавах рассматривается влияние их на продукцию цитокинов, иммуноглобулинов G и комплексов IgG с субкомпонентом первого компонента комплемента C1q в сыворотке крови мышей.

Пятая подглава посвящена оценке влияния глюконатов 3d-металлов на взаимодействие C1q с комплексом антиген-антитело по разработанной методике.

В последней шестой подглаве диссертантом проводится анализ взаимосвязей биохимических показателей оксидантно-антиоксидантной системы с другими исследованными показателями поглотительной и метаболической активности фагоцитов, синтеза цитокинов, иммуноглобулинов G и их комплексов с C1q.

Результаты биохимических и иммунохимических исследований позволили автору прийти к заключению о позитивном влиянии глюконатов 3d-

металлов на окислительный и иммунный гомеостаз, а также о том, что одним из механизмов иммуномодулирующего действия соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой является их способность оказывать влияние на оксидантно-антиоксидантную систему.

В заключении диссертант приводит обобщение результатов выполненного исследования.

Выводы вытекают из сущности исследования, отражают основные результаты, объективны и соответствуют цели и задачам работы.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Автореферат и опубликованные статьи отображают основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации

Диссертация оформлена согласно требованиям. Она представляет самостоятельно выполненную, завершенную научно-квалификационную работу, в которой получены новые сведения о биохимических механизмах воздействия глюконатов 3d-металлов на окислительный гомеостаз в печени лабораторных мышей с индуцированным иммунодефицитом (процессы перекисного окисления липидов, окислительной модификации белка, активность антиоксидантных ферментов), клеточное и гуморальное звенья иммунной системы, цитокиновый профиль.

Работа содержит достаточный для диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук объем исследований, позволяющий получить обоснованные и правомочные научные положения и выводы, отвечающие требованиям пункта 7 паспорта специальности 03.01.04 - биохимия. Поставленные цель и задачи исследования в работе решены. Результаты исследования достаточно отражены в рецензируемых научных журналах, представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах различного уровня.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Однако в качестве замечаний можно отметить ряд неудачных выражений, опечатки и отдельные ошибки

в тексте и в таблицах.

Основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, а также полученные фактические данные не вызывают принципиальных возражений. При этом в порядке дискуссии хотелось уточнить некоторые вопросы:

1) Почему в качестве лиганда 3d-металлов была выбрана глюконовая кислота, а не другая, например, аспарагиновая или фумаровая?

2) Каковы биохимические механизмы иммунокорригирующего действия глюконатов 3d-металлов?

3) Как автор объяснит большее увеличение активности СОД в присутствии железа в комплексе с глюконовой кислотой по сравнению с ионами кобальта также находящимися в комплексе с глюконовой кислотой, хотя в ряду Г.Ирвинга - Р.Дж.П. Уильямса катион железа находится перед катионом кобальта?

4) Как автор объяснит большее увеличение активности ГПО в присутствии ионов железа и меди в комплексе с глюконовой кислотой по сравнению с ионами цинка, также находящимися в комплексе с глюконовой кислотой, хотя в ряду Г.Ирвинга - Р.Дж.П. Уильямса катионы железа и меди находятся перед катионом цинка, а фермент ГПО содержит в своей структуре атомы селена, которые выступают как более мягкий анион по сравнению с атомом кислорода для ионов металлов в ряду Г.Ирвинга - Р.Дж.П. Уильямса?

5) Исследовалась ли автором гепатотоксическая активность комплексов металлов с глюконовой кислотой?

6) Почему в качестве препарата сравнения автором использовался глюконат кальция?

7) Как автор объяснит, что не во всех сериях экспериментов в качестве препарата сравнения использовался ликопид?

Заключение

Диссертация Уразаевой Сабины Ильясовны на тему: «Исследование биологических эффектов и механизмов действия глюконатов 3d-металлов при

квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи о характеристике механизмов действия изменения показателей окислительного и иммунного гомеостаза при экспериментальном иммунодефиците под действием синтезированных соединений 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) с глюконовой кислотой, имеющей существенное значение для медицины и биохимии.

Диссертационная работа соответствует всем критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Уразаева Сабина Ильясовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 — биохимия.

Заведующий кафедрой биохимии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И.Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (03.01.04 - биохимия),
профессор

Бородулин Владимир Борисович

Подписи

ЗАВЕДУЮЩЕМУ

Начальнику



Адрес: Россия, 410012, Приволжский федеральный округ,
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Телефоны: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00,
адрес электронной почты: meduniv@sgmu.ru