

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Абаленихиной Юлии Владимировны** на тему «Регуляция функционирования р-гликопротеина в условиях экзогенного и эндогенного окислительного стресса *in vitro*», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.4. Биохимия

Фундаментальным свойством живых организмов является их способность осуществлять активный транспорт в клетку и из клетки различных веществ против градиента их концентрации, с затратой свободной энергии, запасаемой в форме АТФ. В клетках животных одним из ключевых агентов активного транспорта ксенобиотиков является Р-гликопротеин (Pgp). Считается, что он играет важную роль в защите клетки от повреждающего действия различных токсикантов, в условиях стресса, а также обуславливает резистентность опухолевых клеток к средствам химиотерапии. Вместе с тем, молекулярные механизмы экспрессии Pgp и влияния на него факторов окислительного стресса (имеющего универсальных характер для большинства внешних неблагоприятных воздействий на клетку) в настоящее время недостаточно изучены. В связи с этим, работа Ю.В.Абаленихиной, в которой охарактеризованы особенности экспрессии и активности Pgp в условиях экзогенного и эндогенного окислительного стресса и связь этих процессов с комплексом сигнальных молекул и транскрипционных факторов, представляется высоко **актуальной** для развития фундаментальных представлений о молекулярных механизмах ответа клетки на неблагоприятные воздействия внешней среды.

Результаты диссертационной работы Ю.В.Абаленихиной обладают несомненной **научной новизной**. Автором впервые разработаны оригинальные модели развития физиологического («эустресс») и не скомпенсированного стресса («дистресс») вследствие как экзогенной (перекись водорода), так и эндогенной (истощение внутриклеточных запасов глутатиона) причин. При этом установлено, что в условиях физиологического стресса обоих типов происходит экспрессия и повышение активности Pgp, что соответствует реализации защитного потенциала клетки, тогда как при не скомпенсированном стрессе как экспрессия, так и активность этого транспортера угнетаются. Впервые показано, что в условиях действия экзогенного окислителя доминирующая роль в регуляции Pgp принадлежит Nrf2-Keap сигнальному пути, а транскрипционные факторы HIF-1 α и CAR также участвуют в данном процессе. При развитии же эндогенного стресса, обусловленного истощением запасов внутриклеточно-го глутатиона, к этому добавляется регуляторная роль PXR ядерного рецептора. Важный новый результат, полученный автором, состоит в том, что малоновый диальдегид является одним из субстратов транспорта, опосредуемого Pgp, причем данный метаболит следует рассматривать не только как токсичный продукт ПОЛ, но и в качестве сигнальной молекулы,

осуществляющей регуляцию Pgr посредством CAR и PXR-пути. По совокупности этих данных автором сформулирована стройная концепция о роли Pgr белка в противодействии клетки окислительному стрессу.

Теоретическая значимость работы Ю.В.Абаленихиной для изучения молекулярных механизмов противодействия клеток неблагоприятным внешним факторам, в первую очередь, индукторам окислительного стресса, несомненна, и определяется удачным выбором модели, в качестве которой автором были использованы клеточные культуры и монослой клеток Caco-2, представляющих собой близкий функциональный аналог энтероцитов тонкой кишки млекопитающих. Это создает возможность для трансляции полученных Ю.В.Абаленихиной результатов в область физиологии и системной биологии, поскольку они раскрывают молекулярные основы защитных механизмов, направленных на поддержание целостности и функционального состояния защитного эпителиального барьера слизистой оболочки кишки, играющего ключевую роль в обеспечении организменного гомеостаза.

Практическая значимость результатов, полученных в исследовании Ю.В. Абаленихиной, состоит, в первую очередь, в разработке адекватных биологических *in vitro* моделей, позволяющих исследовать влияние на опосредуемые Pgr белком транспортные процессы широкого круга фармакологических агентов, выступающих как в роли средств коррекции окислительного стресса, так и, напротив, в качестве препаратов для химиотерапии, направленных на максимально избирательную элиминацию злокачественных клеток. Внедрение результатов исследования, полученных в работе Ю.В.Абаленихиной, подтверждается наличием у автора трех патентов на изобретения в данной области исследований. Также необходимо отметить большое значение полученных в работе результатов для использования в курсе биохимии при подготовке кадров специалистов – клинических биохимиков и фармакологов.

Выводы работы Ю.В.Абаленихиной базируются на обобщении большого массива собственных исследований на оригинальных *in vitro* клеточных моделях. В экспериментальных исследованиях автором использованы современные, количественные, высоко информативные биохимические, иммунохимические, электрофизиологические, цитологические методы. Результаты экспериментов обработаны с помощью адекватных методов математической статистики. Выводы из работы основываются на статистически достоверных различиях. Таким образом, достоверность результатов, полученных в работе Ю.В.Абаленихиной, не вызывает сомнения.

По теме диссертации Ю.В.Абаленихина опубликовала лично и в соавторстве 48 научных работ, в том числе 16 статей в ведущих рецензируемых профильных научных журна-

лах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, 13 - в журналах, индексируемых в наукометрической базе Scopus. Насколько можно судить по автореферату, содержание публикаций полностью отражает включенные в диссертационную работу материалы.

Замечаний к содержанию автореферата диссертации Ю.В.Абаленихиной не имеется.

Заключение

Таким образом, как можно судить по автореферату, диссертация Ю.В.Абаленихиной на тему «Регуляция функционирования р-гликопротеина в условиях экзогенного и эндогенного окислительного стресса *in vitro*», является самостоятельным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной проблемы раскрытия молекулярных механизмов регуляции Pgp транспортного белка при экзогенном и эндогенном окислительном стрессе клетки, что имеет большое значение для теории биохимии клетки, цитологии, патологической физиологии, практики доклинической оценки эффективности фармакологических препаратов на валидированных *in vitro* моделях. Диссертация Ю.В.Абаленихиной по своему содержанию соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в действующей редакции, предъявляемых к докторским диссертациям, а её автор Абаленихина Юлия Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. биохимия.

Выражаю согласие на сбор, обработку, хранение моих персональных данных в сети «Интернет» (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015), необходимых для работы диссертационного совета.

Главный научный сотрудник
лаборатории пищевой токсикологии
и оценки безопасности нанотехнологий
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
доктор биологических наук

Гмошинский Иван Всеволодович

«25» апреля 2023 г.



Подпись руки Гмошинского И.В.
СЕРИЯ: ученым
ФИЦ
апрель 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи: 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд д.2/14. Тел. +7(495)698-53-60. Адрес сайта: <http://ion.ru>. Электронная почта: mailbox@ion.ru