

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮД-
ЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
(ФГБОУ ВО ЧГМА МИНЗДРАВА РОССИИ)
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а
факс (3022) 323058, тел. (3022) 35-43-24
E-mail: pochta@chitgma.ru
ОКПО 01963574, ОГРН 1027501147960
ИНН/КПП 7536010483/753601001

27.08.21 № 01/1145

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО «Читинская госу-
дарственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Рос-
сийской Федерации
доктор медицинских наук,
доцент Зайцев Д.Н.

«27» август 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической ценности диссертации Яковенко Дарьи Валерьевны «Закономерности изменения анаболических процессов при окислительном стрессе и его коррекции дигидрокверцетином у белых крыс» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Гипоксия является универсальным патологическим процессом, возникающим на уровне клетки, как при острых критических состояниях организма, так и при длительно текущих хронических заболеваниях человека. Любое воздействие, основу патогенеза которого составляет гипоксия, сопровождается нарушением функции энергетического аппарата клеток, энергодефицитом, метаболическим ацидозом, преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Развивающаяся при гипоксии и/или ишемии/реперфузии инактивация митохондриальных ферментов окислительного фосфорилирования приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК), сдвигу прооксидантно-антиоксидантного равновесия в клетке, формированию состояния окислительного стресса. Окислительный стресс, как универсальная причина множества де-

структивных изменений в организме, старения и гибели клетки, является важной и актуальной проблемой современной биологии и медицины. Несмотря на интенсивное изучение патогенетических механизмов окислительного стресса, этот вопрос нельзя считать достаточно изученным. Крайне мало исследованы тканеспецифические и онтогенетические аспекты свободнорадикального окисления, повреждающее влияние которого может существенно варьировать, в зависимости, например, от состава жирных кислот липидного бислоя биомембран клеток.

Рассматривая патологические изменения в организме после гипоксии с позиции некомпенсированного усиления генерации АФК и срыва антиоксидантной системы защиты, медикаментозная коррекция свободнорадикального статуса антиоксидантами представляется логичной и необходимой. Предполагается, своего рода, заместительная терапия недостатку эндогенных антиоксидантов. Антиоксидантная терапия в настоящее время широко используется при ишемических заболеваниях в кардиологии и неврологии, при токсических поражениях печени, при системных заболеваниях соединительной ткани. Частота использования антигипоксантов и антиоксидантов в клинической практике достигла частоты использования нестероидных противовоспалительных средств. Вместе с тем, в клинических исследованиях, например при терапии инфаркта миокарда, применение антиоксидантов далеко не всегда приводит к положительным результатам. Причина неоднозначности эффектов антиоксидантов при терапии состояний, сопровождающихся окислительным стрессом, заключается в дуализме роли АФК.

Организм при гипоксии включает сложную иерархию защитных механизмов, функционирование которых регулируется специфическими генами. Оказалось, что ведущую роль в запуске цитопротективных механизмов при гипоксии играют АФК. Так, возникающий при гипоксической гипоксии супероксидный анион-радикал оказывает регуляторное влияние. АФК принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов от факторов роста, способны изменять активность различных транскрипционных белков. Среди белков, которые синте-

зируются в ответ на редокс-сигнал, наибольшее значение имеют ферменты антиоксидантной защиты, белки теплового шока. Известно, что ингибирование свободнорадикальных процессов повышает летальность животным с экспериментальными нарушениями кровоснабжения мозга. В различных клеточных популяциях и при различных состояниях организма соотношение повреждающего и регуляторного эффектов АФК может существенно варьировать. Актуальность диссертационной работы Яковенко Д.В. заключается в широком анализе последствий изменений редокс-статуса различных клеточных популяций *in vivo* и *in vitro*, в исследовании возможности нивелирования пагубных изменений анаболической и пролиферативной активности с помощью натурального антиоксиданта дигидрохверцетина.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна результатов, полученных Д.В. Яковенко, заключается в выявлении тканеспецифических особенностей реакции нуклео-нуклеолярного аппарата различных клеточных популяций на окислительный стресс у новорожденных и половозрелых белых крыс, а также в культуре пульмональных фибробластов. Диссертант в своем исследовании впервые проанализировал изменения анаболической и пролиферативной активности различных тканей 7-суточных и половозрелых животных, подвергнутых гипоксическому воздействию и введению антиоксиданта. Новыми являются представленные данные об отсутствии негативного влияния дигидрохверцетина на организм новорожденных белых крыс, как интактных, так и подвергнутых внутриутробной гипоксии. Обнаружено, что у половозрелых животных введение антиоксиданта на интактном фоне и перед гипобарической гипоксией способно вызвать негативные изменения нуклео-нуклеолярного аппарата кардиомиоцитов, митотической активности роговицы, но способствует нормализации анаболической активности тканей желудочно-кишечного тракта. Соискателем выявлена закономерность влияния антиоксиданта на анаболическую активность клеточных популяций в зависимости от исходного редокс-гомеостаза тканей.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные диссертантом сведения расширяют представления о влиянии окислительного стресса на анаболическую и пролиферативную активность различных тканей, что может быть использовано для понимания патогенетических механизмов и подбора терапии заболеваний различных органов и систем. Выявленное нейротрофическое действие биофлавоноидного антиоксиданта, может быть полезным для использования в неврологии, в том числе, неврологии детского возраста. Автором на большом экспериментальном материале показано позитивное влияние антиоксиданта дигидрокверцетина в ранние периоды постнатального онтогенеза, что позволяет рассматривать этот биофлавоноид как перспективное средство коррекции патологических состояний периода новорожденности, сопровождающихся окислительным стрессом.

Результаты комплексного исследования имеют важное методическое, теоретическое и практическое значение и могут быть рекомендованы для изучения по дисциплинам «Патологическая физиология», «Фармакология», «Клиническая фармакология» в учебном плане медицинских и биологических ВУЗов. Данные диссертационного исследования Яковенко Д.В. внесены в методические рекомендации, внедрены в обучающий процесс студентов, ординаторов, аспирантов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Достоверность полученных результатов

Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, с помощью комплекса современных методических подходов (использованы хемилюминесцентные, иммуноферментные, морфометрические, автордиографические, гистохимические, статистические методы исследования), продемонстрирована воспроизводимость результатов. Используются современные методики сбора и обработки информации, необходимый объем экспериментальных

материалов, сформировано достаточно экспериментальных групп. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач.

Результаты диссертационного исследования Яковенко Д.В. апробировались на всероссийских и международных конференциях, доклады удостоены высоких оценок специалистов. По теме диссертации имеется 23 публикации работы, 5 из них – в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа содержит 165 страниц машинописного текста и выполнена в классическом стиле. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка литературы. Работа содержит 35 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает в себя 425 источников, в том числе 144 отечественных и 281 иностранных авторов. Диссертация представляет собой завершённое исследование. Тема диссертации соответствует утверждённой научной специальности 3.3.3 – патологическая физиология, поскольку посвящена принципам возникновения, механизмов развития и исходов окислительного стресса; основными методами являются эксперименты на животных, результаты которых могут быть экстраполированы на клинику.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы конкретно. Задачи работы соответствуют поставленной цели и полностью реализованы в выводах, которые отражают все этапы исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы и достоверны. Основные положения диссертации изложены в автореферате. Автореферат находится в полном соответствии с содержанием диссертации и создаёт представление о работе в целом. Соискателем проявлено умение логично излагать полученные результаты, про-

водить их анализ и обсуждение, сформулировать выводы. Диссертационная работа выверена и хорошо оформлена.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в дальнейших научно-исследовательских работах, в лечебном процессе в лечебно-профилактических учреждениях, учебных программах и лекционных материалах для студентов, аспирантов, клинических ординаторов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации.

Замечания к работе

Диссертация производит впечатление добротного научного исследования, имеющего большую теоретическую и практическую значимость. Замечаний вопросов по диссертации нет.

Заключение:

Диссертационная работа Яковенко Д.В. на тему «Закономерности изменения анаболических процессов при окислительном стрессе и его коррекции дигидрокверцетином у белых крыс» по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для формирования современных представлений о роли окислительного стресса и редокс-гомеостаза ткани в процессах анаболизма, роста и развития организма. Полученные автором результаты достоверны, выводы и рекомендации аргументированы. По объёму выполненных исследований, их новизне и научно-практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям, указанным в параграфе II, п.п. 9,10 «Положения о по-

рядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор Дарья Валерьевна Яковенко заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения РФ, г. Чита протокол № 1 от «27» августа 2021 г.

Заведующий кафедрой
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
д-ра мед. наук, профессор

Цыбиков Намжил Намзатович

Подпись
д-ра мед. наук, профессора
Цыбикова Н.Н.
заверяю
Учёный секретарь диссертационного совета ФГБОУ ВО
«Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., доцент

Мироманова Наталья Анатольевна