

## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертации Ильичевой Екатерины Юрьевны «МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИОНОВ СЕРЕБРА НА МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ»,

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

Работа Е.Ю. Ильичевой посвящена решению актуальной задачи современной молекулярной биологии и медицины – раскрытию механизмов метаболизма меди в организме млекопитающих. Безопасный круговорот меди в клетках осуществляют специализированные белки метаболической системы меди (МСМ). Показано, что даже незначительные нарушения экспрессии генов МСМ приводят к развитию тяжелых заболеваний (нейродегенеративные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы, рак и другие).

В диссертационном исследовании Е.Ю. Ильичевой проведено изучение гомеодинамики меди у крыс, длительное время употреблявших корм, содержащий ионы серебра. В нормальных условиях в живых организмах не обнаружено связанных с ионами серебра ферментов или физиологических процессов. При этом известно, что координационные свойства ионов Cu(I) и Ag(I) похожи, поэтому медь-связывающие мотивы некоторых белков МСМ способны координировать и транспортировать ионы Ag(I). В последнее время использование серебра в хозяйственной деятельности человека постоянно возрастает, и, попадая в организм, серебро, конкурируя с медью за транспортные белки, может встраиваться в активные центры купроэнзимов, приводя к потере их активности. Таким образом, помимо изучения механизмов метаболизма меди работа Е.Ю. Ильичевой имеет важное прикладное значение, связанное с установлением роли ионов серебра как элементов загрязнения окружающей среды.

В работе Е.Ю. Ильичевой убедительно продемонстрировано, что у взрослых крыс введение в диету хлорида серебра приводит к накоплению ионов серебра в печени и их последующему включению в состав церулоплазмينا (основного внеклеточного транспортера меди). Замещение ионов меди ионами серебра приводит к дефициту меди в сыворотке крови животных, а также к потере (ферр)оксидазной активности церулоплазмينا вследствие нарушения укладки его полипептидной цепи. Показано, что серебро преимущественно накапливается в печени, изучено его внутриклеточное распределение. Кроме того, показано, что у крыс, которые начали получать серебро с первого дня после рождения на фоне еще действующего в их организме эмбрионального типа метаболизма меди, индуцируются внепеченочный синтез и секреция церулоплазмينا, который обеспечивает потребности растущего организма в меди. У крыс, получавших ионы серебра с первого дня жизни в течение 6 месяцев, в кровотоке циркулируют две мажорные формы церулоплазмينا, которые отличаются по биохимическим свойствам. Одна из них синтезируется вне печени, а другая имеет внепеченочное происхождение. Достоверно показано изменение экспрессии некоторых генов МСМ, в частности CTR1, CTR2, MT1a, COMMD1, COX4i1, CCS.

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что серебро включается в состав церулоплазмينا и блокирует формирование функциональных активных центров, образующихся в норме в процессе координационного связывания ионов меди. В то же время, серебро не включается в СОД1 и не влияет на его активность. Автор объясняет это различиями в аминокислотном составе активных центров этих купроэнзимов, вследствие чего СОД в отличие от церулоплазмينا преимущественно связывает ионы Cu (I), но не Ag(I).

Работа Е.Ю. Ильичевой является экспериментальным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне на лабораторных крысах с использованием современных

методов биохимии и молекулярной биологии (ОТ-ПЦР анализ, иммуноблоттинг и иммуноэлектрофорез, хроматография, измерение концентрации металлов, спектрометрия, определение ферментативной активности, субклеточное фракционирование, гистология, пульс-мечение радиоактивными изотопами). По результатам, изложенным в диссертационной работе, опубликовано 20 печатных работ, 4 из которых являются статьями в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК, и 16 – тезисами в материалах Международных и Российских конференций. Результаты работы опубликованы в журналах и представлены на конференциях, тематика которых соответствует направлению работы.

Автореферат снабжен необходимым для понимания работы количеством иллюстраций. Принципиальных замечаний по оформлению автореферата не имеется.

Выводы диссертационной работы Ильичевой Е. Ю. аргументированы и полностью соответствуют полученным результатам. Работа Е. Ю. Ильичевой по актуальности выбранной тематики, объему выполненных исследований, использованным методам и подходам, полученным результатам и выводам соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а ее автор, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

19 мая 2014

Заведующий лабораторией структурной и функциональной протеомики  
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России,  
кандидат биологических наук

Васин Андрей Владимирович

197376 г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17  
тел. (812)499-15-25  
vasin@influenza.spb.ru

Директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России,  
Академик РАН, доктор биологических наук,  
профессор



Киселев Олег Иванович

197376 г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17  
тел. (812)499-15-00  
office@influenza.spb.ru