

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТНОЙ КОМИССИИ

диссертационного совета Д001.022.03 в ФГБУ “НИИЭМ” СЗО РАМН о диссертационной работе Ильичевой Екатерины Юрьевны на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненной на тему:

«Механизмы влияния ионов серебра на метаболизм меди млекопитающих» по специальности 03.01.04 – “Биохимия”

Диссертационная работа Ильичевой Екатерины Юрьевны посвящена фундаментальной медико-биологической проблеме, рассматривающей функционирование одной из базовых систем млекопитающих (метаболической системы меди) в норме и при изменении условий окружающей среды: при повышенном содержании в пище серебра.

Актуальность работы определяется тем, что медь является кофактором ферментов, обеспечивающих протекание важнейших биохимических процессов у всех живых организмов. Ионы серебра $Ag(I)$ изоэлектронны ионам меди в состоянии $Cu(I)$, поэтому серебро, конкурируя с медью, может взаимодействовать со специфическими мотивами белков, обеспечивающих ее связывание, транспорт и встраивание в купроэнзимы. Как следствие, можно ожидать развития дефицита любого из них, что, в свою очередь, станет причиной расстройств формирования соединительной ткани, нарушений транспорта железа, снижения иммунитета, подавления онкосупрессорной системы и т.д. Это делает актуальным и необходимым исследование влияния серебра на различные аспекты метаболизма меди у млекопитающих.

Научная новизна. Все представленные в работе результаты являются новыми. Впервые получены данные, указывающие на существование альтернативного механизма, обеспечивающего метаболизм меди у лабораторных грызунов при длительном поступлении с пищей ионов серебра на фоне стандартного содержания в корме меди. Показано, что эффекты Ag -диеты зависят от ее длительности и периода онтогенеза животных. Так, у

взрослых крыс, в течение месяца получающих с кормом ионы серебра, в сыворотке крови концентрация меди и (ферр)оксидазная активность значительно снижаются, содержание иммунореактивного ЦП и активность генов МСМ печени не меняются. В сыворотке крови крыс, которые с момента рождения в течение шести месяцев жизни получали с пищей серебро, концентрация меди и оксидазная активность, по сравнению с контролем, снижаются только в 2 раза, концентрация иммунореактивного ЦП не меняется. Активность генов (*Ctrl*, *Ctrl2*, *Commd1*, *Mt* и *Ccs*), чьи белковые продукты участвуют в транспорте меди, снижается. У этих крыс сохраняется способность к репродукции, но количество крыс в пометах в 2 – 3 раза меньше по сравнению с контролем. ЦП у них по третичной структуре и ферментативной активности ближе к холо-ЦП, чем ЦП взрослых крыс, которые вскармливались с добавкой серебра всего месяц. Однако ЦП шестимесячных «серебряных» крыс отличается от холо-ЦП и ЦП взрослых крыс, месяц содержавшихся на Ag-диете, своей аффинностью к DEAE-сефарозе, скоростью секреции в кровотоки и составом входящих в его структуру углеводных цепей.

Проведенные исследования позволили Екатерине Юрьевне **теоретически и экспериментально обосновать** перспективность модели «серебряных» крыс с контролируемым дефицитом меди для фундаментальных исследований транспорта меди, механизмов ее распределения в организме млекопитающих и внутри клеток разных органов, экспрессии генов, ассоциированных с обменом меди, а также молекулярных механизмов формирования активных сайтов церулоплазмينا. Данные, демонстрирующие эффекты поступления в организм лабораторных животных пищевого серебра, послужат основой для рассмотрения серебра как экологического фактора. Поэтому они могут быть ценными для выработки научно-обоснованных рекомендаций по снижению эффекта загрязнения окружающей среды серебром.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений обуславливается разнообразием применяемых методов, соответствующих цели и задачам исследования, показанной в работе воспроизводимостью результатов, а также данными статистической обработки полученных результатов.

Материалы исследования отражены в 20 печатных работах по теме диссертации, в том числе в пяти журналах, входящих в список ВАК. Эти работы полно отражают результаты, представленные в диссертации. Материалы диссертационной работы многократно по частям докладывались автором работы на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Выводы корректны и соответствуют представленным результатам.

В целом, диссертационное исследование Е.Ю. Ильичевой соответствует специальности 03.01.04 – “Биохимия” (биологические науки), в п.1 “Проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул...”, в п.4. “Исследование функционирования ферментных систем...”, в п.6. “Выделение веществ из биологического материала, очистка и установление их строения”, в п.7. “Исследование структуры и функциональной активности комплексов неорганических ионов с органическими молекулами, их участия в процессах жизнедеятельности”, в п. 10. “Теоретические и прикладные проблемы молекулярных механизмов интеграции клеточного метаболизма, связей биохимических процессов с деятельностью органов и тканей, с жизнедеятельностью организма для решения задач сохранения здоровья человека, животных...”, в п. 14. “Исследования молекулярных механизмов реагирования клеточных компонентов на экстремальные воздействия...”, в п. 15. “Научно-методические и прикладные проблемы изучения молекулярных основ жизнедеятельности для решения задач адаптации...”

Диссертация Е.Ю. Ильичевой на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена в Отделе молекулярной генетики ФГБУ

“НИИЭМ” СЗО РАМН при научном руководстве в.н.с., д.б.н., проф. Н.В. Цымбаленко. Работа может быть представлена к открытой публичной защите, так как не содержит секретных данных и сведений для служебного пользования, а основные результаты диссертационной работы уже опубликованы в открытой печати.

Заключение

Экспертная комиссия рекомендует принять к открытой защите в Диссертационный совет Д001.022.03 диссертационную работу Ильичевой Екатерины Юрьевны на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненной на тему: «Механизмы влияния ионов серебра на метаболизм меди млекопитающих» по специальности 03.01.04 – “Биохимия”.

Экспертная комиссия предлагает по рассматриваемой диссертации назначить *ведущую организацию* – **ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”** (заведующий кафедрой биохимии к.б.н., доц. Стефанов В.Е.).

В качестве *официальных оппонентов* комиссия предлагает назначить:

Шпакова Александра Олеговича – доктора биологических наук по специальности 03.01.04 - “Биохимия”, заведующего лабораторией молекулярной эндокринологии ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

А.О. Шпаков – ведущий специалист в области биохимии ферментов и гормональных сигнальных систем. Под его руководством проводятся экспериментальные исследования изменений функционального состояния ферментов с циклазной активностью, NO-синтаз, ферментов окислительного стресса, а также компонентов гормональных сигнальных систем в сердечно-сосудистой, нервной репродуктивной и других системах организма при сахарном диабете и других патологиях, разрабатываются новые препараты и подходы для лечения сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, сердечно-сосудистой и репродуктивной систем.

Публикации А. О. Шпакова, относящиеся к проблеме рассматриваемой диссертации:

1. Shpakov A.O., Derkach K.V., Chistyakova O.V., Sukhov I.B., Shipilov V.N., Bondareva V.M. The brain adenylyl cyclase signaling system and cognitive functions in rat with neonatal diabetes under the influence of intranasal serotonin // *J. Metabolic Syndrome*. 2012. V. 1. No 2. 9 pages. <http://dx.doi.org/10.4172/jms.1000104>
2. Шпаков А.О., Деркач К.В., Чистякова О.В., Мойсеюк И.В., Бондарева В.М. Изменение регуляторных эффектов гормонов и гуаниновых нуклеотидов на активность аденилатциклазы у самцов крыс с 30-ти суточным стрептозотоциновым диабетом // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. 2013. № 6. С. 42–49.
3. Shpakov A.O., Derkach K.V., Chistyakova O.V., Moysyuk I.V., Bondareva V.M. The effect of long-term diabetes mellitus induced by treatment with streptozotocin in 6-week-old rats on functional activity of the adenylyl cyclase system // *Cell Tissue Biol*. 2014. V. 8. No. 1. P. 68–79.

Дубинину Елену Ефимовну - доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 - "Биохимия", главного научного сотрудника отделения клинко-диагностических исследований Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

Е.Е.Дубинина – ведущий специалист по изучению роли активных форм кислорода в метаболических процессах. Она исследует значение окислительного стресса в процессах адаптации организма к экстремальным условиям окружающей среды. Кроме того, Е.Е.Дубинина изучает особенности свободно-радикальных процессов в нервной ткани, ее уязвимость к состоянию окислительного стресса и роль последнего в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также окислительную

модификацию белков как одного из маркеров при свободно-радикальной патологии.

Публикации Е.Е. Дубининой, относящиеся к проблеме рассматриваемой диссертации:

1. Dubinina EE, Dadali VA. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions // Biochemistry (Mosc). 2010. 75(9):1069-1087. Review.
2. Трофимова С.А., Балунов О.А., Дубинина Е.Е. Перспективы лечения больных, перенесших ишемический инсульт: место и роль цитофлавина // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. 2011. № 3. С. 40-48.
3. Бабурин И.Н., Дубинина Е.Е., Кирьянова В.В., Гончарова В.Г., Соколян Н.А. Минеральный состав крови при невротических расстройствах // Вестник психотерапии. 2011. № 39. С. 18-27.

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета Д 001.022.03

Доктор биологических наук, профессор

А.П. Перевозчиков

Члены экспертной комиссии Диссертационного совета Д 001.022.03:

Доктор биологических наук,
профессор

В.Н. Кокряков

Доктор медицинских наук,
профессор

А.Д. Денисенко

31 марта

2014 г., протокол заседания №10.



А.П. Перевозчиков
В.Н. Кокряков
А.Д. Денисенко