

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе

Государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего

профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный

педиатрический медицинский

университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Профессор Р.А. Насыров

2016 года

О Т З Ы В

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертационной работы Ивановой Анны Владимировны «Состояние окислительного фосфорилирования и антиоксидантного статуса митохондрий ткани головного мозга при гипогликемической коме и различных способах ее купирования», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - «Биохимия».

Актуальность исследования.

Как известно, концентрация глюкозы в крови является одной из важнейших констант гомеостаза живого организма и необходимым условием для нормального протекания метаболических процессов. Гипогликемическое состояние может развиваться в силу разных причин, среди которых называют неправильное питание, прием алкоголя, нарушение всасывания глюкозы в кишечнике, жировую дистрофию печени, использование некоторых лекарственных препаратов. Однако, чаще всего резкое падение концентрации глюкозы является осложнением инсулинотерапии сахарного диабета.

Головной мозг считается наиболее чувствительным к гипогликемии, так как является единственным органом, покрывающим свои энергозатраты только за счет углеводов. Длительная и тяжелая гипогликемия может приводить к необратимым повреждениям ЦНС. На сегодняшний день механизмы гибели нейронов при гипогликемическом шоке связывают с патологической ролью нейротрансмиттеров, в частности глутамата, с отягощением нейронов кальцием, оксидантным стрессом, с нарушением целостности мембран. Падение энергетического потенциала ткани головного

мозга, вследствие снижения поступления глюкозы, рассматривается некоторыми исследователями как важный, но не основной фактор проявления гипогликемической комы и развития судорожного состояния.

Однако, несмотря на большое число исследований, данных о том, на каких этапах гипогликемии начинают развиваться наиболее тяжелые необратимые изменения в метаболизме ткани мозга, явно недостаточно. Появляющиеся в литературе последних лет, многочисленные сведения о состоянии процессов липопероксидации и системы антиоксидантной защиты в ткани головного мозга при гипогликемии часто носят противоречивый характер

В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Ивановой Анны Владимировны не вызывает сомнений, поскольку данное исследование направлено на изучение и анализ метаболических изменений в работе дыхательных цепей митохондрий и их оксидантного статуса при гипогликемической коме и в различные сроки восстановительного периода после ее купирования.

Научная новизна работы.

Автором был впервые проведен анализ параметров дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий головного мозга крыс на высоте судорожного состояния, то есть на ранней стадии развития гипогликемической комы и в различные сроки после ее классического купирования глюкозой.

В работе представлены также результаты исследования дыхательной и фосфорилирующей способности митохондрий мозга при использовании альтернативного способа купирования гипогликемического судорожного синдрома введением глутамата натрия с одновременным вдыханием воздушной гиперкапнической газовой смеси.

Обобщенный диссертационный материал указывает на интенсификацию процессов липопероксидации в митохондриальных мембранах уже в начальные сроки восстановительного периода после купирования гипогликемического шока, дается оценка антиоксидантных возможностей этих органелл.

Практическая значимость.

Использование автором двух принципиально различных альтернативных способов купирования судорожного состояния при гипогликемии и оценка их эффективности в динамике восстановительного периода позволяет расширить существующие представления о метаболических изменениях в ткани мозга в условиях тяжелой гипогликемии. Так же полученные результаты являются перспективными в плане выработки новых подходов к коррекции выявляемых нарушений, а возможно, и разработке превентивных мер их профилактики.

Достоверность результатов исследования.

Достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных на репрезентативной выборке при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

Оформление работы и ее содержание. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 2 рисунками. Библиографический указатель включает 219 публикаций.

Обзор литературы содержит анализ отечественных и иностранных публикаций, посвященных проблеме гипогликемии, особенностям метаболизма и энергетического обмена мозга при гипогликемических состояниях, а также механизмам, лежащим в основе повреждения нейронов.

Так же в этой главе приводятся сведения о возможных изменениях метаболизма, развивающихся после купирования тяжелой гипогликемии.

В обзоре литературы обоснована актуальность проведения диссертационного исследования.

Во второй главе изложено описание экспериментальных условий, используемых лабораторных животных, методов биохимического анализа и статистической обработки данных.

Данная глава позволяет оценить хорошую методическую обеспеченность проведенного исследования, умение автором грамотно выстроить доказательную базу и получить достоверные результаты.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Проведен подробный сравнительный анализ параметров дыхания и фосфорилирования митохондрий ткани головного мозга крыс. Было обнаружено, что на судорожном этапе гипогликемической комы митохондрии головного мозга усиливают свою дыхательную и фосфорилирующую активность. Интересно, что купирование судорожного состояния глюкозой не возвращало измененные показатели к контрольным значениям. В отличие от классического способа, использование глютамата натрия в сочетании с вдыханием гиперкапнической газовой смеси для купирования судорожного состояния, в краткосрочной перспективе возвращало измененные под воздействием инсулина параметры практически к контрольным значениям.

Кроме того в этом разделе отражены результаты хемилюминисцентного анализа и спектрофотометрических методов определения продуктов липопероксидации митохондриальных мембран. Обнаружено, что уже на начальном этапе гипогликемической комы, и особенно, в восстановительном периоде после ее купирования происходит усиление свободно-радикальных процессов в липидных комплексах митохондриальных мембран. Однако, данные полученные в ходе исследования антиоксидантной емкости

митохондрий, концентрации малонового диальдегида и восстановленного глутатиона, позволяют говорить о том, что антиоксидантные возможности этих органелл в данных экспериментальных условиях остаются не исчерпанными.

В заключении автор анализирует полученные результаты, сопоставляет их с данными литературы, дает собственную трактовку фактов.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью отражают главные итоги проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Основные положения диссертации были представлены на IV съезде Российского общества биохимиков и молекулярных биологов (Новосибирск, 2008), на конференции «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» (Челябинск 2009), на VI научно-практической конференции с международным участием «Antioxidants and ROS» (Смоленск, 2009), на 37 конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2009), на 2 международной конференции РАНМС «Recent advances in health and medical sciences» (Сургус, 2010), на всероссийской научно-практической конференции «Основы формирования здорового образа жизни» (Смоленск, 2012)

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в рекомендованных ВАК журналах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ивановой А.В. на тему «Состояние окислительного фосфорилирования и антиоксидантного статуса митохондрий ткани головного мозга при гипогликемической коме и различных способах ее купирования», выполненная под руководством к.м.н., доц. Н.М. Стунжаса, д.м.н., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новый подход к решению актуальной научной задачи –

обоснованию роли и взаимосвязи отдельных патологических процессов в развитии постгипогликемических энцефалопатических состояний.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация соответствует требованиям п. 9 « Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.01.04 – биохимия (биологические науки).

Отзыв обсужден на заседании кафедры биологической химии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 5 от 7.12.2015).

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой биологической химии
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Данилова Любовь Андреевна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

e-mail: lubodah@list.ru

тел.: 5428484



Данилова Л. А.
/ Данилова Л. А. /
2016 г.