

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Гончарова Николая Васильевича на диссертационную работу Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза» (экспериментальное исследование), представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 - биохимия и 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования. Современный человек необычайно расширил границы своего обитания, масштабы освоения регионов на Земле. Высокая миграционная подвижность населения, освоение новых территорий с различными природно-климатическими условиями, процессы урбанизации существенно меняют характер взаимодействия человека с окружающей средой. Одной из проблем адаптации человека является проблема хроноэкологии. Живая клетка запрограммирована не только на реализацию определенного алгоритма в определенное биологическое время, но и на реакцию на экологическую среду. Способность биологических систем оптимизировать свое поведение в конкретных условиях обеспечивают высокую экономичность жизнедеятельности организма в новой среде обитания. Многочисленные биоритмы имеют эндогенную природу и сформировались в связи с циклическими изменениями, возникающими в окружающей среде. Одной из ключевых проблем современной биологии продолжает оставаться познание механизмов временной организации живых систем, биологического значения светового фактора. Диссертация Батоцыреновой Е. Г., посвященная изучению биохимических механизмов согласования циркадианных ритмов и метаболических процессов, является актуальной проблемой современной биологии, фундаментальной медицины и фармакологии.

В диссертационном исследовании сочетаются разнообразные биохимические, иммунохимические методы, а также методики для исследования биологической системы в условиях светового десинхроноза. Для определения взаимосвязи молекулярных изменений с двигательными стереотипами в работе использованы поведенческие методики. Для оценки показателей когнитивных функций животных при нарушении светового режима использована методика условной реакции пассивного избегания.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Количественное определение основных показателей ПОЛ, АОС в гемолизате эритроцитов и в гомогенате ткани головного мозга выявлено участие редокс-регуляции в активности некоторых ключевых ферментов метаболизма, концентрации периферических катехоламинов и нейропептидов при световом десинхронозе. На модели светового десинхроноза с «усилением окислительного давления» выявлены редокс-чувствительные точки, которые регулируются циркадными окислительно-восстановительными колебаниями. Показано истощение тиоловой буферной системы как одного из ключевых компонентов клеточной редокс-регуляции при длительном световом десинхронозе. Изменения состава образующихся активных форм кислорода (АФК) при световом десинхронозе свидетельствует об оксидативном стрессе. На основании полученных данных сделан вывод о формировании ассоциированных с гипоксией изменений в организме при нарушении фотопериода. Показано, что активность ферментов энергетического обмена, таких как креатинкиназа, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа, Na^+ , K^+ -АТФазы изменяется неоднозначно, не позволяя клеткам компенсировать необходимые энергетические затраты. Выявлено, что внутренняя десинхронизация при длительном световом десинхронозе проявляется в содержании периферических катехоламинов в плазме крови. В работе убедительно показано, что формирование последствий длительного светового десинхроноза проявляется на уровне организма, сопряжено с двигательной активностью и когнитивными навыками. Установлено, что формирование следа памяти и воспроизведение новой информации зависит от светового режима. Полученные результаты легли в основу разработки новых подходов для фармакологической коррекции функционального состояния организма, когда необходимо нормализовать основные «триггерные» точки с целью адаптации к новым условиям среды. Использованные новые фармакологические средства проявили антиоксидантную, нейропротекторную, антигипоксантную и нейрореабилитационную активность. Благодаря такому воздействию, организмы экспериментальных животных стабилизировали свои двигательные и когнитивные функции, несмотря на измененный световой режим. Практическая значимость работы заключается в обосновании новых направлений в фармакологической коррекции состояния светового десинхроноза, включающей нормализацию уровня нейропептидов мозга, расширение возможностей ферментативного и субстратного звена антиоксидантной системы.

Обоснованность основных научных положений и выводов в диссертации. Работа представляет собой обширное исследование, выполненное с применением ряда объективных биохимических, иммунохимических, поведенческих методик, что обеспечило точность и воспроизводимость полученных данных. Дизайн исследования тщательно продуман и полученные показатели обработаны разными методами статистического анализа. Экспериментальную часть дополняет современный обзор литературы, в котором автором описаны теории по структуре циркадианной системы, различные варианты осцилляторов в клетке, связь циркадианных ритмов и метаболизма, возможные варианты фармакологической поддержки при световом десинхронозе. Учитывая фундаментальность проведенного исследования, оно несомненно имеет научную и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту четко сформулированы, обоснованы, выводы диссертации отвечают на поставленные цель и задачи, отражают суть полученных результатов. Основные результаты диссертационного исследования обсуждались на международных и отечественных научных конференциях, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК и международные базы.

Структура и оформление диссертационной работы. Диссертация Батоцыреновой Е.Г. изложена на 348 страницах машинописного текста. Построена по традиционному плану, соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011 и включает в себя разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», 3 главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, «Заключение», «Выводы», «Научно-практические рекомендации», «Список литературы». Список цитируемой литературы состоит из 563 источников. Работа хорошо оформлена, проиллюстрирована 6 рисунками, экспериментальные результаты отражены в 174 таблицах.

Во введении автором дано обоснование актуальности темы исследования, сформулированы цели и задачи, степень разработанности темы исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, сведения о публикациях по теме диссертации, личный вклад автора, источники финансирования работы.

Первая глава диссертации «Обзор литературы» посвящена структуре циркадианной системы, понятиям центральной и периферической осцилляции. Описаны современные представления о взаимодействии метаболизма и циркадианных ритмов. Проанализирован вопрос о имеющихся доказанных

моделях светового десинхроноза. Значительная часть обзора посвящена вопросам фармакологической коррекции светового десинхроноза. Раскрываются понятия хронобиотиков прямого действия, например, таких как мелатонин и его производные, препараты эпифиза, орексины, низкомолекулярные модуляторы циркадианной системы. Также описаны хронобиотики непрямого действия, например, эпифизарные и гипоталамо-гипофизарные нейропептиды. Литературный обзор завершает короткое резюме, благодаря которому выстроена логика изложения автором собственных исследований.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны методы молекулярно-биохимических исследований, методики по изучению состава пептидного комплекса гипофиза Северного оленя. Подробно описаны методики по изучению поведенческих и когнитивных навыков. Описаны выбранные фармакологические субстанции.

В главе 3 «Моделирование светового десинхроноза» описана модель светового десинхроноза, которая используется в данном исследовании, метод статистической обработки полученных результатов, характеризующих биоритмы, – косинор-анализ.

В главе 4 «Комплексное изучение изменений биохимических и поведенческих показателей в условиях светового десинхроноза» приводятся экспериментальные результаты по исследованию показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), полученных в гемолизате эритроцитов и в тканях головного мозга при световом десинхронозе и при «усилении окислительного давления». Описаны результаты исследования плазмы крови на содержание катехоламинов, гипоксия-индуцибельного белка, нейропептидов. Результаты обсуждаются и анализируются после каждой группы описанных параметров (АОС в эритроцитах, АОС в тканях головного мозга, показатели энергетического обмена, концентрация катехоламинов, нейротрофических маркеров, исследование поведенческой активности крыс, когнитивных навыков). Проведен анализ на аддитивность воздействия факторов света и «усиления окислительного давления». Каждый подраздел резюмируется выводом, что способствует логичному восприятию изложенной информации.

На основании выводов, сделанных в главе 4, в главе 5 «Изучение механизмов специфической активности новых фармакологических средств коррекции светового десинхроноза», автор исследования описывает воздействие экспериментальных фармакологических субстанций на патогенетические точки. После каждого подраздела также имеется обсуждение полученных результатов.

В разделе «Заключение» автор подводит итог экспериментального исследования, сделаны соответствующие выводы, сопоставимые с целью и поставленным задачам.

Автореферат в полном объеме отражает все основные разделы диссертации. Оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях, апробация исследования. Результаты, представленные в диссертации Батоцыреновой Е.Г., полностью отражены в научных публикациях, включая 7 научных статей в изданиях ВАК, 8 статей – в журналах, индексируемых в Scopus и WoS. По материалам исследования получено 2 патента на изобретение РФ. Результаты диссертации докладывались на 1 международной и на 14 Российских научных конференциях, в том числе с международным участием.

Замечания по диссертации и вопросы. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе Батоцыреновой Е.Г. нет. При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Можно ли оценить количественно степень сопряжения циркадианной системы с редокс-регуляцией и редокс-сигнализацией в клетке? В чем принципиальное различие этих двух факторов функционирования клеток?
2. Чем обусловлен отсроченный эффект действия пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертация Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза» (экспериментальное исследование) содержит научные результаты, имеющие важное значение для развитие биохимии, клинической фармакологии. Работа выполнена на высоком методическом и научном уровне. Автор сформулировал теоретические положения о биохимическом взаимодействии светового фактора и периферического редокс-осциллятора. Предложен новый путь для фармакологической поддержки функционального состояния организма при нарушениях светового режима. В совокупности можно квалифицировать данную работу соответствующей требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор диссертации Батоцыренова Е.Г. заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 – биохимия (п. 11 «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологиях. Метаболомика» и п. 25 «Экологическая биохимия, механизмы адаптации к окружающей среде» паспорта специальности 1.5.4 – биохимия (биологические науки), и 3.3.6 -фармакология, клиническая фармакология (п. 3 «Изыскание, дизайн in silico, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях in vitro, ex vivo и in vivo» паспорта специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология).

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник, зав. лабораторией сравнительной биохимии ферментов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН)

доктор биологических наук

Н.В. Гончаров

Подпись д.б.н. Гончарова Н.В. заверяю.

Ученый секретарь ИЭФБ РАН



Е.И. Гальперина

«26» августа 2024 г.

Адрес ИЭФБ РАН: 194223, г. Санкт-Петербург, просп. Тореза, д.44.

Телефон: (812) 552-7901, факс: (812) 552-3012

e-mail: office@iephb.ru <http://http.www.iephb.ru/>

Контактная информация оппонента:

Адрес: 194223, г. Санкт-Петербург, просп. Тореза, д. 44.

Телефон: +7 921-905-8910

E-mail: ngoncharov@gmail.com