

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента

Гайковой Ларисы Борисовны

на диссертацию 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.

Живой организм постоянно отвечает на многочисленные факторы среды за счет перестройки функциональных систем, что требует поддержания оптимального функционального состояния организма за счет повышенных энергозатрат и напряжения регуляторных систем. Такая мобилизация структурных и энергетических систем организма использует в качестве доминанты биологические ритмы. Организм располагает сложным спектром ритмических процессов. Благодаря их синхронизированной деятельности человек может адаптироваться к новым или изменяющимся условиям внешней среды. Одни из самых распространенных ритмов являются циркадианные ритмы, которые зависят от цикличности изменения светового режима. В современном обществе человек встречается с разными типами стрессорных воздействий, их сочетанием, в разном количественном и качественном измерении. Световой десинхроноз нарушает взаимодействие эндогенных биологических часов с внешними условиями среды. На смену световому фактору приходят другие «ритмоуказатели», но организм не «понимает» их, что приводит к десинхронизации биоритмов. Последствиями этого является истощение адаптивных резервов организма, снижение его работоспособности и соответственно, шансов на выживание. Поэтому тема диссертации Батоцыреновой Е. Г., посвященная изучению биохимических механизмов согласования циркадианных ритмов и метаболических процессов, является

актуальной проблемой современной биологии, фундаментальной медицины, фармакологии.

Учитывая сложность светового десинхроноза как биологического явления, для его изучения в диссертационном исследовании использован объемный спектр биохимических, иммунохимических методов, поведенческих методик.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В данной работе использована новая модель светового десинхроноза, основанная на воздействии нейротоксиканта тиопентала натрия в полулетальной дозе. Вызванный оксидативный стресс в тканях организма экспериментальных животных изучался в сочетании с длительным изменением светового режима. Такое сочетание эффектов впервые использовано для изучения светового десинхроноза. Сочетанный эффект проявился качественно и количественно на основных показателях перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы в гемолизате эритроцитов и в гомогенате ткани головного мозга. Профиль показателей выявил патогенетические точки редокс-гомеостаза в изучаемых тканях при световом десинхронозе. Выявлено усиление перекисного окисления липидов, истощение тиоловой буферной системы. Выявлены количественные изменения активности таких ферментов, как креатинкиназы, фосфоенолпируваткарбокскиназы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, Na^+ , K^+ - АТФазы, свидетельствующие о стрессовой ситуации, о низкой скорости адаптационных процессов, не позволяющих компенсировать энергетические затраты. Впервые показано, что длительный световой десинхроноз изменяет содержание периферических катехоламинов в плазме крови, нарушает баланс нейропептидов в организме. Такие отклонения при световом десинхронозе проявляются нарушениями в физической и психической активности. Нарушается формирование следа памяти и воспроизведение новой информации. Полученные данные послужили основой разработки новых подходов для фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза. Предложено использовать новые фармакологические средства с

антиоксидантной, нейропротекторной, нейрореабилитационной активностью. Благодаря новым субстанциям, выявлено противодействие выявленным нарушениям и отзывалось в стабилизации молекулярных изменений, двигательных и когнитивных функций при измененном световом режиме.

Обоснованность основных научных положений и выводов в диссертации.

Объем выполненных исследований крайне велик, получено большое количество результатов. Благодаря тщательно продуманному дизайну исследования и грамотной статистической обработке показателей, научные положения и выводы обоснованы, диссертационная работа имеет фундаментальную и практическую ценность. Автором подчеркивается взаимосвязь между антиоксидантной системой и системой периферических осцилляторов, возможности использования этого для фармакологической коррекции функционального состояния организма при световом десинхронозе. Связанные с данными показателями исследования ферментов энергообмена, концентрации катехоламинов, поведенческих и когнитивных навыков подробно обсуждаются и делаются научные выводы. Полученные результаты были публично доложены на конференциях разного уровня, описаны в статьях рейтинговых журналов. Все это характеризует диссертацию как законченное фундаментальное исследование.

Структура и оформление диссертационной работы.

Диссертация Батоцыреновой Е.Г. имеет традиционную структуру, изложена на 348 страницах машинописного текста 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. Полученные параметры отражены в 174 таблицах.

Во введении описана актуальность 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.

В «обзоре литературы» представлена структура многоосцилляторной многоуровневой циркадианной системы многоклеточных организмов. Приведены научные данные о возможностях взаимодействия обмена веществ и клеточных циркадианных ритмов. Уделено внимание имеющимся моделям светового десинхроноза. Вторая часть обзора посвящена фармакологической коррекции нарушений, связанных со световым десинхронозом. Литературный обзор завершает короткое резюме. Читается обзор с интересом.

В главе «Материалы и методы» подробно изложено, на каком биологическом материале проводилось исследование, молекулярно-биохимические методы, методики по изучению состава пептидного комплекса гипофиза Северного оленя. Описаны методики проведения теста «Открытое поле», теста «Условная реакция пассивного избегания» и выбранные фармакологические субстанции.

В главе 3 «Моделирование светового десинхроноза» представлена модель светового десинхроноза, использованная в работе, специфический метод статистической обработки полученных биоритмологических результатов – косинор-анализ.

В главе 4 «Комплексное изучение изменений биохимических и поведенческих показателей в условиях светового десинхроноза» описаны экспериментальные результаты по исследованию показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов, полученных в гемолизате эритроцитов и в тканях головного мозга при световом десинхронозе и при «усилении окислительного давления». Впервые показано, что при длительном изменении светового режима активируются процессы ПОЛ, поддерживается дисбаланс в ферментном и неферментном звеньях АОС. Оксидативный стресс способствует нарастанию гипоксии, о чем косвенно свидетельствует увеличение

концентрации гипоксии-индуцибельного белка. Результаты по изучению активности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы в плазме крови также характеризуют нарушение энергопродуцирующих процессов в изучаемых тканях. Впервые показано, что в развитие патологических процессов в мозге при световом десинхронозе вовлечены нейропептиды, в частности, увеличивается концентрация основного белка миелина, снижается – нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейронспецифической енолазы (NSE). Через 3 месяца светового десинхроноза увеличивается концентрация пигментного фактора эпителиального происхождения (PEDF). Выявлены факты о том, что когнитивные навыки тоже зависят от режима освещения. При хроническом изменении светового сигнала ухудшаются процессы запоминания и процессы воспроизведения ранее полученной информации. Проведен анализ на аддитивность воздействия факторов света и «усиления окислительного давления». В конце каждого подраздела сделаны выводы, которые логично подводят к обсуждению следующих показателей.

Глава 5 «Изучение механизмов специфической активности новых фармакологических средств коррекции светового десинхроноза» посвящена фармакологической коррекции выявленных нарушений. На основании выводов, сделанных в главе 4, автор диссертации приступил к исследованию выбранных фармакологических субстанций на показатели, изученные в главе 4. В результате выявлены антиоксидантные, антигипоксантные, нейропротекторные эффекты у сукциноильного производного мелатонина и у пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя. Исследовалась только одна доза, 100 мкг/кг веса животного при интраназальном введении. Это дает основания к изменению подходов к фармакологической коррекции при световых десинхронозах, и не только. После каждого подраздела также присутствует обсуждение полученных результатов.

«Заключение» обобщает полученные результаты и подводит итог экспериментального исследования. Благодаря сочетанию трех статистических

методов анализа, полученные данные адекватно оценены и сделаны соответствующие «Выводы».

В автореферате кратко представлены все основные разделы диссертации. Результаты исследования, их обсуждение представлены как в виде таблиц, так и в виде графиков для наглядности восприятия большого объема информации.

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, рекомендованных ВАК, 8 статей – в журналах, индексируемых в Scopus и WoS. По материалам исследования получено 2 патента на изобретение РФ. Результаты диссертации многократно 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. Хотелось бы задать несколько вопросов для дискуссии:

1. Вы применяли субстанции для фармакологической коррекции в течение 14 дней после острого отравления тиопенталом натрия. Чем обусловлено такое решение?
2. Возможно ли сочетание фармакологической коррекции функционального состояния организма при световом десинхронозе с физическими методами?

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

В диссертации Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза» (экспериментальное исследование) автором сформулированы теоретические положения о взаимодействии светового фактора и периферической циркадианной системы, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение и решение проблемы, имеющее большое научное и практическое значение для фундаментального развития

биологических наук. В частности, раскрыты механизмы воздействия светового сигнала на параметры антиоксидантной системы, энергообеспечения клеток, окислительно-восстановительного потенциала периферической осцилляторной системы. По актуальности, новизне, методическим подходам, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны соответствует 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 заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям: 1.5.4. Биохимия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского
ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова"
Министерства здравоохранения РФ
Доктор медицинских наук доцент

Гайковая Л.Б.

« 14 » 08 2024 г.

Подпись Гайковой Л.Б. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трофимов Е.А.



Контактная информация:

Адрес: 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Телефон: 8(812) 303-50-00

E-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru