

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, доцента Котовой Юлии Александровны на диссертационную работу Сеидкулиевой Адамианы Аманмамедовны «Влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на функционирование прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования

Прегнан X рецептор (PXR) и конститутивный андростановый рецептор (CAR) являются представителями семейства ядерных рецепторов, которые были идентифицированы в конце XX века. Первоначально предполагалось, что их основная функция заключается в защите клеток и организма в целом от ксенобиотиков, за счет взаимодействия с ними и активацией экспрессии ферментов биотрансформации и эффлюксных белков-транспортеров. Однако, в дальнейшем, оказалось, что данные рецепторы играют важную роль в регуляции генов, кодирующих ферменты энергетического обмена, регуляции глюконеогенеза, окислении жирных кислот и кетогенеза, а также липогенеза.

Кроме печени была доказана локализация PXR и CAR в головном мозге, кишечнике и опухолевых клетках. Биологическая роль данных рецепторов продолжает сейчас активно изучаться.

Ввиду того, что большинство патологических процессов протекает на фоне окислительного и нитрозативного стресса, изучение механизмов регуляции PXR и CAR при данных патологических состояниях является особенно актуальным.

Изучение влияния пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на относительное количество и внутриклеточную локализацию прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора, определение роли в этом процессе продуктов окислительного, нитрозативного стресса, транскрипционного фактора Nrf2 и NO-цГМФ сигнального пути, а также оценка роли данных рецепторов в защите клеток от окислительного и нитрозативного стресса, является для современной науки актуальным.

Все выше сказанное определяет своевременность, научную и практическую значимость проблемы, решению которой посвящено исследование Сеидкулиевой А.А. Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание механизмов регуляции PXR и CAR и расширяют имеющиеся представления о многогранности проблемы. Актуальность темы законченной кандидатской диссертации не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Представленное диссертационное исследование отличается высокой степенью научной новизны, что обусловлено применением систематизированного методического подхода, позволившего впервые изучить влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на функционирование прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора, охарактеризовать их внутриклеточную локализацию, определить механизмы регуляции и выявить биологическую роль.

Важно отметить, что для решения поставленных задач Сеидкулиевой А.А. был использован широкий спектр биохимических методов, что позволило сделать точные выводы.

Существенным преимуществом работы является то, что были проведены исследования, направленные на выявление внутриклеточной локализации PXR и CAR с помощью иммуноцитохимии.

В диссертационной работе показано, что продукт окислительного стресса

малоновый диальдегид и нитрозативного стресса битирозин участвуют в регуляции уровня PXR и CAR. Также доказано, что PXR и CAR не играют защитной роли при развитии окислительного и нитрозативного стресса, а, наоборот, повышают чувствительность клеток к данным процессам.

Все вышеизложенное убедительно свидетельствует о высокой составляющей научной значимости работы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Построение исследования основано на корректном, удовлетворяющем современным требованиям, дизайне, статистическая обработка проведена с помощью современных статистических программ, что позволило обеспечить объективность и достоверность оценки результатов исследования.

Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Исследование выполнено на клетках линии Caco-2 (клеточная линия аденокарциномы ободочной кишки человека), которые культивировали в течение 21 суток, поскольку при данном сроке происходит их спонтанная дифференцировка в энтероцитоподобные клетки.

При проведении диссертационного исследования использованы адекватные и верифицированные экспериментальные модели окислительного стресса и нитрозативного стресса с использованием соответствующих индукторов – пероксид водорода и S-нитрозоглутатион. На начальном этапе исследования концентрации используемых веществ были протестированы на цитотоксичность.

Стоит подчеркнуть и значительный уровень апробации результатов исследования, которые были представлены в докладах на 12 конференциях, в том числе международного уровня «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2021); Международной Пушинской школе-

конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2022, 2023).

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные в ходе исследования результаты позволяют расширить знания о механизмах регуляции PXR и CAR.

Было установлено разнонаправленное влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на относительное количество изучаемых транскрипционных факторов. При этом повышение относительного количества PXR и CAR не сопровождается их активацией, о чем свидетельствует иммунопозитивная реакция в цитоплазме клеток.

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов на кафедрах биологической химии, фармакологии, фармацевтической химии и фармакогнозии, разработанные рационализаторские предложения были внедрены в работу центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Содержание работы, ее оформление и завершенность

Диссертационная работа представляет собой полностью завершенный труд, написанный по традиционному плану, содержит 51 рисунок и 2 таблицы, состоит из введения, 3 глав, обсуждения. Работа завершается заключением, выводами, практическими рекомендациями, перспективами. В списке литературы приведено 272 источника.

Во введении автором последовательно и подробно раскрыты актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Количество и набор проанализированных источников свидетельствуют о достаточной степени погруженности автора в описываемую проблему.

Глава «Материалы и методы» исследования посвящена описанию объектов и методов исследования. Диссертационная работа выполнена *in vitro* на высоком методическом уровне с применением современных и разнообразных биохимических методов, позволяющих полностью решить поставленные задачи. Протоколы описаны детально с уточнением всех условий проведения экспериментов.

Результаты исследования, приведенные в главе 3, соответствуют цели исследования и сгруппированы в соответствии с задачами. Значительное количество полученных автором собственных результатов в достаточной мере проиллюстрировано графиками, что позволяет получить целостное представление о выполненной работе.

При обсуждении результатов автор проводит сопоставление полученных в исследовании данных с отраженным в зарубежных и отечественных литературных источниках современным состоянием вопроса, выявляя основные тенденции и объясняя полученные результаты.

Выводы диссертационного исследования Сеидкулиевой Адамианы Аманмамедовны обоснованы и сформулированы четко, полностью соответствуют задачам и логически вытекают из результатов исследования.

Подтверждение полученных результатов диссертации в научных изданиях

По результатам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и входящих в базы данных Web of Science и Scopus; 12 тезисов докладов в материалах российских и международных конференций; получен 1 патент РФ на изобретение. Работа отмечена дипломом 3 степени на

международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (2022 г.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует современным требованиям.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к стилю изложения и к оформлению диссертации нет. В диссертации встречаются отдельные орфографические и стилистические ошибки.

В процессе ознакомления с работой возникли некоторые вопросы:

1. Объясните, пожалуйста, каким образом были выбраны концентрации битирозина и малонового диальдегида при проведении экспериментов с субстанциями?
2. Транскрипционный фактор Nrf2 играет ключевую регуляторную роль только при окислительном стрессе или может вносить существенный вклад в регуляцию прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора при нитрозативном стрессе?
3. В чем, на ваш взгляд, физиологическая роль прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора в энтероцитах? Как полученные вами результаты дополняют мировые литературные данные?

Заключение

Диссертация Сеидкулиевой Адамианы Аманмамедовны «Влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на функционирование прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение научной задачи

исследование механизмов регуляции прегнан Х рецептора и конститутивного андростанового рецептора при воздействии пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона *in vitro*, а также выявление биологической роли данного процесса.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сеидкулиева Адамиана Аманмамедовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени
Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент
(3.1.18 – Внутренние болезни)

19.01.2024



Котова Юлия Александровна

Подпись д.м.н. Котовой Ю. А. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н.
Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Титова Л. А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: + 7(473) 259-89-90 E-mail: mail@vrngmu.ru