

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ромодина Леонида Александровича «Корректное применение хинолизидиновых производных кумарина для изучения комплекса цитохрома *c* с кардиолипином» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2.– биофизика

Свободнорадикальные реакции (ПОЛ) постоянно протекают как в здоровом, так и в больном в организме, также как и реакции образования АФК. В норме процессы ПОЛ поддерживаются на определенном уровне и выполняют ряд функций, в том числе индуцируют апоптоз. В тоже время в организме животных и человека свободные радикалы кислорода, липидов и белков, а также реакции радикалов с окисью азота принимают непосредственное участие в развитии многих патологических состояний. При различных патологиях интенсивность апоптоза усиливается, главным образом, за счет активации процессов ПОЛ, которые являются одними из основных, не до конца изученных процессов, способствующих апоптозу по митохондриальному пути, где ключевую роль играет комплекс цитохрома *c* с кардиолипином.

Целью данной работы было: разработать корректный метод применения хинолизидиновых производных кумарина: хинолизидин[5,6,7-*gh*]3-этоксикарбонилкумарина, хинолизидин[5,6,7-*gh*]3-ацетилкумарина и хинолизидин[5,6,7-*gh*]3,2'-бензимидазолкумарина – при изучении кинетики процесса перекисного окисления липидов, катализируемого факультативной пероксидазой на примере комплекса цитохрома *c* с кардиолипином. Для чего автором была исследована липидная пероксидация, катализируемая комплексом цитохрома *c* с кардиолипином, методом регистрации активированной хемилюминесценции. Этим же методом было также проведено сравнительное исследование ингибирующего действия антиоксидантов – дигидрокверцетина (таксифолина) и тролокса – на липидную пероксидацию, запускаемую комплексом цитохрома *c* с кардиолипином, а также исследовано угнетение хлорофиллином процесса перекисного окисления липидов как предполагаемой части механизма радиозащитного действия препаратов на основе хлорофилла.

В данной работе впервые показано, что происходит разрушение хинолизидиновых производных кумарина в катализируемой комплексом цитохрома *c* с кардиолипином липопероксидазной реакции и впервые определены константы скорости данного процесса. На их основе выведены функции вычисления поправочных коэффициентов для обработки хемилюминограмм. Впервые вычислены константы скорости разрушения железопорфириновой группировки в составе молекулы цитохрома *c* в процессе катализа пероксидазной реакции. Установлен механизм участия хинолизидиновых производных кумарина в каталитическом пероксидажном цикле. Показано, что квазилипоксигеназная реакция происходит преимущественно посредством механизма одноэлектронного окисления фермента-пероксидазы. Предложен возможный молекулярный механизм радиопротекторного действия производных хлорофилла., заключающийся в ингибировании липидной пероксидации.

Новые сведения, полученные автором: о механизмах протекания квазилипоксигеназной реакции, катализируемой комплексом цитохрома *c* с кардиолипином, о механизме взаимодействия кумариновых активаторов с ферментом-пероксидазой и др. могут быть использованы в курсах биофизики, биохимии и физиологии при обучении бакалавров, магистрантов, аспирантов. Разработанная и запатентованная Методика определения участия активатора хемилюминесценции в ферментативных пероксидазных реакциях позволяет исследовать различные вещества на предмет возможности их применения в качестве активаторов хемилюминесценции для оценки течения реакции образования свободных радикалов. Выведенные автором функции для корректировки хемилюминограмм, полученных при использовании хинолизидиновых производных кумарина, позволяют адекватно оценивать изменение

динамики образования свободных радикалов. Данные о подавлении антиоксидантами липопероксидазной реакции, катализируемой комплексом цитохрома *c* с кардиолипином и о механизме радиопротекторного действия производных хлорофилла делают актуальными дальнейшие исследования по разработке в медицине и ветеринарии средств терапии и профилактики патологий, вызванных окислительным стрессом, например, при терапии дегенеративных изменений в сетчатке, различных нейродегенеративных заболеваний, а также при терапии поражений организма, вызванных действием ионизирующего и неионизирующего излучений, последствий эмоционального стресса и других патологий.

Работа выполнена на большом экспериментальном материале, который был тщательно осмыслен автором и проанализирован. Данные, полученные в результате эффективного использования комплекса экспериментальных методик, вносят вклад в понимание механизмов протекания реакций вызванных окислительным стрессом. Достоверность данных, изложенных в настоящей диссертации, подтверждается воспроизводимостью результатов экспериментальных измерений и их статистической обработкой с использованием критериев Стьюдента и других методов. Результаты научных исследований прошли апробацию на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации соискатель имеет 31 опубликованную работу, среди них - 5 статей в журналах из перечня ВАК по специальности 1.5.2. Биофизика; 2 статьи в журнале, включённом в МБЦ Scopus и 20 тезисов докладов в сборниках материалов научных конференций. Материалы диссертации по разработке алгоритма проведения спектрофотометрического исследования участия вещества в ферментативной пероксидазной реакции по изобретательскому уровню и новизне интеллектуальной собственности, отвечают требованиям патентной чистоты, о чем в ФИПС РФ получены соответствующие документы о защите авторского приоритета (патент РФ № 2720807 от 13.05.2020).

Заключение. Диссертационная работа является завершённым самостоятельным научным трудом. Выводы и практические предложения вытекают из материалов исследований. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму экспериментальных исследований, глубине анализа и обобщения результатов диссертационная работа Ромодина Леонида Александровича «Корректное применение хинолизидиновых производных кумарина для изучения комплекса цитохрома *c* с кардиолипином», является завершённым исследованием, отвечает критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней (пп. 9-14), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2.– биофизика.

Грудина Наталья Владимировна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» (ФГБНУ ВНИИРАЭ).

249032, Россия, Калужская область, г. Обнинск, Киевское шоссе, 109 км

Телефон: (484) 39-969-66, email: n.grudina2014@yandex.ru

17.09.2021 г.


подпись

Личную подпись Грудиной Н.В. удостоверяю,
Ученый секретарь
ФГБНУ ВНИИРАЭ, к.б.н.


С.И. Санжарова

