

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Солдатовой Юлии Валериевны «Физико-химические механизмы действия водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C₆₀ на экспериментальные мишени сахарного диабета 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика

Актуальность темы исследования

Темой диссертации Солдатовой Ю.В. является исследование физико-химических механизмов действия водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C₆₀ на экспериментальные мишени сахарного диабета 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является значимой медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью, а также высокой инвалидизацией и смертностью больных. Эффективность лечения СД2, несмотря на многочисленные исследования молекулярных механизмов возникновения данной патологии и разработку фармакологических сахароснижающих препаратов с различным механизмом действия, к сожалению, не всегда позволяет достигать стойкой ремиссии у пациентов и приостанавливать дальнейшее развитие диабетического процесса. Следовательно, важной задачей современной науки является поиск новых антидиабетических средств, а также медпрепаратов для профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений.

Отправной точкой для исследования водорастворимых производных фуллерена в качестве потенциальных антидиабетических средств является широкий спектр полученных данных относительно их биологической активности и наличие публикаций о применении этих наночастиц для лечения различных заболеваний.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Ю.В. Солдатовой является достаточно актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна полученных результатов и их практическая значимость не вызывают сомнений. Автором впервые было проведено исследование влияния класса водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C₆₀ (ППФ) на экспериментальные мишени СД2 и показано, что соединения из класса ППФ могут оказывать влияние одновременно на различные факторы патогенеза СД2 и его осложнений: процессы перекисного окисления липидов и неферментативного гликирования белков, а также каталитическую активность ферментов полиольного пути метаболизма глюкозы. Кроме того, в работе на основании проведенных экспериментов выявлено перспективное для дальнейшей разработки соединение из класса ППФ, для которого *in vivo* на модели экспериментального диабета у крыс линии Вистар установлена высокая антигликемическая активность.

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

В работе сформулированы 3 положения, выносимых на защиту, и 5 выводов. Обоснованность результатов, полученных Ю.В. Солдатовой подтверждает соответствие цели работы, поставленных задач, полученных экспериментальных данных и сформулированных выводов. Материалы диссертации изложены в рецензируемых изданиях и доложены на всероссийских и международных конференциях. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Высокая степень достоверности результатов и выводов исследования определяется современными апробированными методами исследования, адекватными поставленным задачам. Достоверность результатов подтверждена применением статистических методов анализа экспериментальных данных.

Выводы настоящей работы соответствуют полученным результатам, отражают основные научные положения диссертационной работы и свидетельствуют о завершенности исследования. Таким образом, достоверность и обоснованность полученных Солдатовой Ю.В. результатов не вызывает сомнений.

Краткая характеристика основного содержания диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации. Диссертация Ю.В. Солдатовой изложена на 118 страницах текста и представляет собой рукопись, построенную и оформленную по классической схеме. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы, а также списка используемых в тексте сокращений. Главы диссертационной работы логично построены и отличаются последовательностью изложения. Восприятие работы облегчается представленными 26 рисунками и 7 таблицами. Список используемой литературы содержит 245 источников.

Название диссертации отражает ее содержание. Автореферат содержит основные положения, иллюстрации и выводы работы и отражает основное содержание диссертации.

Во введении изложены общие вопросы: актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость проблемы, положения, выносимые на защиту, информация об апробации работы, а также о структуре и объеме диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает обширный анализ информации по изучаемой проблеме. Она начинается с анализа литературы, посвященной производным фуллерена и их физико-химическим и биологическим свойствам. Следующая часть литературного обзора посвящена сахарному диабету 2 типа и роли свободнорадикального окисления липидов, неферментативного гликирования белков и полиольного пути метаболизма глюкозы в развитии данного заболевания, а также способам моделирования сахарного диабета 2 типа на животных.

Следует отметить, что в этом разделе имеются некоторые неточности и ошибочные утверждения. Так, описывая процесс диабетогенеза, автор диссертации

сообщает о том, что активация автоокисления глюкозы приводит к образованию «реактивных дикарбонильных сахаров», включая метилглиоксаль (стр. 27 диссертации). Во-первых трехуглеродный дикарбонил метилглиоксаль не имеет ничего общего с 6-и углеродными сахарами. Во-вторых, до недавнего времени, основным путем биосинтеза метилглиоксаля считалось ферментативное превращение триозофосфатов, образующихся в процессе гликолиза. Очевидно, что автор не был знаком со статьей, в которой показана возможность неферментативного образования метилглиоксаля вследствие свободнорадикальных реакций (J. Antioxidant Activity, 2019; DOI: 10.14302/issn.2471-2140.jaa-19-2997), вследствие чего его не вполне точное утверждение о том, что метилглиоксаль может образовываться по свободнорадикальному механизму можно признать прозорливым. Вероятно, эти недочеты, в значительной степени вызваны тем, что автор диссертации обильно и не вполне критично цитирует статью О.В.Занозиной и соавт. (ссылка 131), содержащую ряд устаревших и неверных положений. В статье О.В.Занозиной и соавт. не дается определения терминов «гликирование» и «глиоксилирование» (что не одно и то же). Непонимание особенности этих процессов приводит к путанице и, вероятно, дезориентировало автора диссертации (как и авторов многих статей в отечественных журналах).

В главе «Материалы и методы» подробно описаны экспериментальные методики, которые используются в работе. Приведены методики определения содержания продуктов перекисного окисления липидов в гомогенатах головного мозга животных при действии ППФ, антирадикальной активности ППФ по регистрации уровня свободных радикалов методом хемиллюминесценции, активности альдозоредуктазы в гомогенате печени мышей под действием исследуемых ППФ, активности сорбитолдегидрогеназы в сыворотке крови в присутствии ППФ по методу Севела-Товарека, антигликирующей активности ППФ. Описан метод оценки действия ППФ на крысах с экспериментально индуцированным сахарным диабетом 2 типа. В целом, использованные методы современны и адекватны поставленным задачам.

Тем не менее, выбор в качестве модели свободнорадикального окисления липидов гомогената мозга мышей (T.Slater, 1984) представляется не вполне удачным, тем более, что определение содержания продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (это не только малоновый диальдегид) не вполне отражает интенсивность свободнорадикального окисления, поскольку определяют не первичные, а вторичные продукты. К счастью, автор диссертации в этих экспериментах проводила определения не только при инкубации в течение 30 мин, но и в кинетическом режиме, что позволило получить достаточно убедительные результаты.

Третья глава посвящена результатам исследования и их обсуждению. В ней приведены полученные данные по изучению взаимодействия пентааминокислотных производных фуллерена с модельными мембранами липосом, определению их влияния на процесс перекисного окисления липидов, оценке активности сорбитолдегидрогеназы и альдозоредуктазы, а также определению механизма ингибирования этих ферментов и оценке их антигликирующей активности.

По результатам анализа полученных данных в работе выбрано перспективное соединение ППФ-VI, которое обладает выраженными мембранотропными свойствами и наиболее эффективно действует на

экспериментальные мишени СД2, изученные в работе: ингибирует процесс ПОЛ, проявляет антигликирующее действие, конкурентно ингибирует ферменты полиольного пути метаболизма глюкозы. Приведены и обсуждены результаты исследования действия ППФ-VI *in vivo* на крысах с моделью сахарного диабета 2 типа.

Полученные в диссертационной работе результаты показывают перспективность дальнейшего углубленного изучения нового класса пентааминокислотных производных фуллерена C₆₀ с целью создания лекарственных препаратов, направленных на лечение сахарного диабета 2 типа.

Все данные приведены корректно, статистически достоверно. Результаты, проиллюстрированы большим количеством графиков и таблиц. Обсуждение результатов проведено с надлежащей полнотой и использованием современных источников.

В «Заключении» автор суммирует полученные им результаты, которые позволили ему сформулировать полученные в работе «Выводы». Представленные выводы логично следуют из выполненного исследования, полностью обоснованы, соответствуют поставленным задачам и не вызывают сомнения.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа Солдатовой Юлии Валериевны является целостной и завершенной научно-квалификационной работой, выполненной диссертантом на достаточно высоком научно-методическом уровне. Все материалы, изложенные в диссертационной работе, аргументированы, отражены в автореферате и 3 научных статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Международной базе Web of Science, а также в патенте РФ. Следует отметить, что основные результаты работы неоднократно доложены на отечественных и международных конференциях, что свидетельствует об апробации автором полученных в исследовании данных.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

По актуальности изученной проблемы, объему выполненных исследований, объективности выводов и рекомендаций диссертационная работа Солдатовой Ю.В. отвечает современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Тщательный анализ материалов диссертации позволяет заключить, что в целом работа выполнена на современном методическом уровне, характеризует соискателя как квалифицированного исследователя. Автор диссертационной работы провел всесторонние исследования на достаточном по количеству для кандидатской диссертации материале, достоверность результатов подтверждена их статистической обработкой. Выводы обоснованы, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания по работе

Кроме замечаний, высказанных ранее в качестве комментариев к разделам «Обзор литературы» и «Материалы и методы» можно указать на наличие досадных опечаток в тексте диссертации.

Тем не менее, отмеченные недостатки и замечания не имеют принципиального значения и не снижают научной значимости и положительной оценки представленной работы. Сделанные автором выводы являются логическим завершением проведенных научных поисков и исследований. Работа выполнена на достаточно высоком экспериментальном уровне.

Заключение

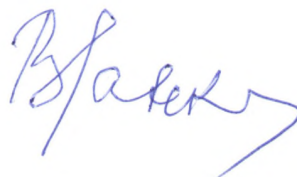
Диссертационная работа Солдатовой Юлии Валериевны «Физико-химические механизмы действия водорастворимых пентааминокислотных производных фуллерена C₆₀ на экспериментальные мишени сахарного диабета 2 типа» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне. Результаты исследований и выводы, изложенные автором в диссертационной работе, имеют научно-практическое значение и не вызывают сомнений.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Солдатова Юлия Валериевна, заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Официальный оппонент,

Руководитель Отдела биохимии свободнорадикальных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук, профессор,
Ланкин Вадим Зиновьевич



Подпись д. б. н., профессора Ланкина Вадима Зиновьевича заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ

доктор медицинских наук А.А.Скворцов



Сведения об оппоненте

Ланкин Вадим Зиновьевич

Ученая степень, звание: доктор биологических наук по специальности Биофизика 03.01.02, профессор

Место работы: Отдел биохимии свободнорадикальных процессов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: руководитель Отдела биохимии свободнорадикальных процессов

Адрес организации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

Эл. почта: lankin0309@mail.ru

Телефон: раб. тел. 8-495-414-65-11

Сайт организации: <https://cardioweb.ru>

Научные публикации ведущего оппонента по тематике диссертационного исследования Солдатовой Ю.В. за последние пять лет (2016-2021 гг.):

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Окислительный и карбонильный стресс в этиологии и патогенезе сахарного диабета. // Кардиологический вестник. 2020. Т. 15. С. 10.
2. Писаренко О. И., Студнева И.М., Серебрякова Л.И., Тимошин А.А., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. и др. Антиоксидантные свойства галанина и его N-концевых фрагментов при моделировании окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* //Биохимия. 2021. Т. 86. №. 4. С. 584-594.
3. Lankin V. Z. et al. Natural dicarbonyls inhibit peroxidase activity of peroxiredoxins. // Doklady Biochemistry and Biophysics. – Pleiades Publishing, 2019. Т. 485. №. 1. С. 132-134.
4. Ланкин В. З. и др. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете. // Терапевтический архив, 2018. Т. 90, №. 10. С. 46-50.
5. Lankin V. Z, Tikhaze A. K Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: a personal look back on 50 years of research. //Current aging science. 2017. Т. 10. №. 1. С. 18-25.
6. Shumaev K.B., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Ruuge E.K. The interaction of superoxide radicals with active dicarbonyl compounds. Biophysics. 2017. Т. 62. №. 2. С. 172-176.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. // Кардиология. 2016. Т. 56. №. 12. С. 97-105.
8. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.B., Belova Kumskova E.M., Grechnikova M.A., Viigimaa M. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients. Journal of Diabetes. 2016. Т. 8. №. 3. С. 398-404.
9. Lankin V.Z., Shadyro O.I., Shumaev K.B., Tikhaze A.K., Sladkova A.A. Non-enzymatic methylglyoxal formation from glucose metabolites and generation of

superoxide anion radical during methylglyoxal-dependent cross-links reaction //Journal of Antioxidant Activity. – 2019. – V. 1. – №. 4. – P. 34-45. doi: 10.14302/issn.2471-2140.jaa-19-2997

10. Pisarenko, O. I., Studneva, I. M., Serebryakova, L. I., Timoshin, A. A., Konovalova, G. G., Lankin, V. Z. et al. Antioxidant properties of galanin and its N-Terminal fragments in in vitro and in vivo oxidative stress modeling //Biochemistry (Moscow). – 2021. – V. 86. – №. 4. – P. 496-505. doi: 10.1134/S0006297921040106

11. Шумаев К.Б., Космачевская О.В., Грачев Д.И., Тимошин А.А., Топунов А.Ф., Ланкин В.З., Рууге Э.К. Возможный механизм антиоксидантного действия динитрозильных комплексов железа // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67, №. 2. – С. 162-168. doi: 10.18097/PBMC20216702162

12. Самсонов М. В., Подкуйченко Н. В., Ланкин В. З., Воротников А. В., Ширинский В. П. Малоновый диальдегид, но не метилглиоксаль, нарушает инсулиновый каскад, синтез NO и эндотелиальный барьер //Биологические мембраны. – 2021. – Т. 38. – №. 3. – С. 209-216. DOI: 10.31857/S0233475521030087

13. Тихазе А.К., Домогацкий С.П., Ланкин В.З. Кинетика элиминирования карбонил-модифицированных липопротеинов низкой плотности из кровотока. // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66. – №. 6. – С. 437-443. DOI: 10.18097/PBMC20206606437

14. Studneva I. M., Veselova O. M., Bahtin A. A., Konovalova G. G., Lankin V. Z., Pisarenko, O. I., Bahtin A.A. The mechanisms of cardiac protection using a synthetic agonist of galanin receptors during chronic administration of doxorubicin //Acta Naturae. – 2020. – V. 12. – №. 1. – P. 89. DOI: 10.32607/actanaturae.10945