

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Московский педагогический
государственный университет»,
академик РАО,
доктор географических наук, профессор


В.П. Дронов
« 25 / 09 / 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертационную работу Насыбуллиной Эльвиры Ильгизовны
«Действие метаболитов оксида азота и карбонильных соединений на гемоглобин»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.04 – Биохимия

Актуальность. Диссертация Насыбуллиной Э.И. посвящена важной и интересной теме: действию активных форм азота и активных карбонильных соединений на гемоглобин. Известно, что при многих метаболических нарушениях, сопровождающихся гипергликемией, в организме накапливаются активные карбонильные соединения, а также продукты глубокого гликирования аминокислот, белков и нуклеиновых кислот. Их влияние на физиологическую активность метаболитов оксида азота - одна из причин нарушений в работе сердечно-сосудистой системы при диабете. При этом гемоглобин, как белок, способный взаимодействовать со многими лигандами, влияет и на функционирование оксида азота и его метаболитов. Он участвует как в образовании, так и в элиминации NO, а также может быть его переносчиком в форме нитрозотиолов и динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ). Эритроциты зависимы от потребления глюкозы, которая метаболизируется при гликолизе и в реакциях пентозофосфатного пути. Триозофосфаты являются источником активного дикарбонильного соединения – метилглиоксаля, а при автоокисления Hb образуется супероксид-анион. Его образование будет наиболее активным при гипоксии, когда возрастает дезоксигенация Hb и он становится склонным к автоокислению. Дезоксигенированный Hb продуцирует NO при восстановлении нитритов и нитросоединений, Таким образом, в эритроцитах очень высока вероятность сочетания окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов.

На функционирование Hb влияет и его переход в мембраносвязанное состояние. Связывание Hb с компонентами мембраны имеет определенное биологическое значение: оно влияет на метаболизм глюкозы в зависимости от концентрации кислорода и на

2593

формирование сигнала об окислительном повреждении и старении эритроцита. Повышение доли мембраносвязанного Hb (МВHb) может быть связано с заболеваниями системы крови, вызванными сбоями в системе антиоксидантной защиты, а также действием окислителей и гликирующих агентов. В связи с этим актуальность темы диссертации Насыбуллиной Э.И., посвященной изучению влияния метаболитов NO на функционирование гемоглобина при карбонильном стрессе, не вызывает сомнений.

Структура диссертации. Диссертация Насыбуллиной Э.И. построена по стандартному для кандидатских диссертаций плану, она включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты и обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 151 странице, содержит 52 рисунка и 9 таблиц. Список литературы включает 350 отечественных и зарубежных источников, в том числе публикации последних лет.

Обзор литературы включает большой раздел, в котором обобщены современные данные об известных гемоглобинах, их строении и функциях. Подробно описано участие Hb в метаболизме NO. Больше внимание уделено мембраносвязанному гемоглобину, и его возможному использованию в диагностике. Описано понятие карбонильного стресса и пути защиты от него, и роль гемоглобина в этих процессах. Приведено описание методов анализа данных в используемых экспертных системах. Обзор показывает хорошее знание диссертантом современного состояния области исследований, изучению которой посвящена рассматриваемая диссертация.

Описанные в диссертации современные методы исследований подтверждают высокий уровень выполненной работы и достоверность полученных Насыбуллиной Э.И. результатов.

В разделе «Результаты и обсуждение» описаны результаты исследований влияния метаболитов NO на процессы неферментативного гликирования; процессов нитрозилирования и нитрования Hb в условиях, моделирующих реакцию Майяра (сахароаминная реакция). Также подробно описано изучение перехода гемоглобина в мембраносвязанное состояние, и работы по созданию компьютерной экспертной системы для диагностики анемий.

Научная новизна. В диссертационной работе Насыбуллиной Э.И. получен ряд новых важных результатов. Было впервые показано увеличение выхода свободнорадикальных интермедиатов под действием нитрозотиолов в системе, моделирующей карбонильный стресс. Эти активные соединения вызывали

нитрозилирование гемоглобина и нитрование винильной группы порфирина, а также связывание Hb с компонентами мембраны. Установлено, что продукты взаимодействия метилглиоксаля с аминокислотными остатками гемоглобина и карнозина могут быть лигандами динитрозильных комплексов железа. Ранее в литературе отсутствовали данные о способности оснований Шиффа участвовать в формировании ДНКЖ. Образование этих комплексов может быть причиной ингибирования процесса неферментативного гликирования метаболитами NO. Следует отметить очень интересную постановку опытов по совместному действию активных форм азота и активных карбонильных соединений на гемоглобин, на таком высоком уровне эти исследования были проведены впервые.

В рассматриваемой диссертации было впервые предложено использовать уровень МВНб в качестве дополнительного показателя функционального состояния эритроцитов при хронической эндогенной интоксикации.

Практическая значимость. Полученные в диссертационной работе Насыбуллиной Э.И. результаты имеют и несомненное практическое значение. Было впервые предложено проводить оценку реактивности эритроцитов, учитывая данные по содержанию МВНб, а также использовать этот критерий в качестве дополнительного показателя выраженности интоксикационного синдрома. Предложена пилотная версия компьютерной экспертной системы, которая может быть использована при постановке диагноза при гематологических заболеваниях. Эта система была успешно использована при обработке данных анализа крови больных, получающих химиотерапевтическое лечение в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина. Показано цитопротекторное действие глутатионовых ДНКЖ, и описана перспектива их применения в качестве стабилизаторов эритроцитов при фотодинамической терапии и при консервации донорской крови. Описан новый класс ДНКЖ с карнозином в качестве лиганда, обладающих синергетическим действием, что может помочь в корректировке метаболизма NO и защите клеток сердечно-сосудистой системы и нервной ткани от стрессовых воздействий.

При рассмотрении диссертационной работы Насыбуллиной Э.И. возникли и некоторые вопросы.

При изучении влияния метаболитов NO и метилглиоксаля на гемоглобин в модельных системах были использованы достаточно высокие концентрации действующих соединений. Насколько они соответствуют физиологическим концентрациям данных

веществ в организме и как полученные данные объясняют особенности идущих в организме процессов?

Следовало бы подробнее описать, диагностике каких заболеваний может помочь включение данных о содержании мембраносвязанного гемоглобина в базу данных разрабатываемой экспертной диагностической системы.

Указанные замечания носят скорее характер дискуссии и пожеланий на будущее, и не снижают общей положительной оценки диссертации.

Заключение. Диссертационная работа Насыбуллиной Э.И. является цельным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Основные результаты были получены впервые и не были известны ранее. Полученные диссертантом результаты достоверны, выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и отражают суть проведенных исследований.

Результаты диссертационной работы изложены в 4 статьях Насыбуллиной Э.И., опубликованных в российских и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автореферат и опубликованные работы соответствует содержанию диссертации. Материалы диссертации докладывались на представительных научных конференциях.

Полученные диссертантом данные могут быть использованы для изучения функционирования гемоглобина и эритроцитов и при исследовании действия окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов на организм, ведущихся в ФИЦ Биотехнологии РАН, в Российском Кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ, в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины, в гематологических центрах, а также при разработке учебных курсов по общей и медицинской биохимии.

Таким образом, диссертация Насыбуллиной Эльвиры Ильгизовны «Действие метаболитов оксида азота и карбонильных соединений на гемоглобин является законченной научно-квалификационной работой, посвящена актуальной проблеме, выполнена на высоком научном и методическом уровне, хорошо оформлена и соответствует требованиям п. 9, 10, 11, 12, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Насыбуллина Эльвира Ильгизовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - Биохимия.

Отзыв заслушан и одобрен на расширенном заседании кафедры биохимии, молекулярной биологии и генетики МПГУ (протокол № 5 от 26 мая 2017 года).

Заведующий кафедрой биохимии, молекулярной биологии и генетики,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский педагогический государственный университет»,
доктор биологических наук по специальности 03.00.04 Биохимия,
профессор

Кутузова

Кутузова Нина Михайловна

Почтовый адрес: 129164, Москва, ул. Кибальчича, д.6, корп. 3, 5 этаж, кафедра биохимии,
молекулярной биологии и генетики
Телефон: +7 (495) 683-47-84
Адрес электронной почты: bh@mpgu.edu

С работами сотрудников МПГУ по заявленной специальности можно ознакомиться в сети Интернет по адресам:

http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_2_2013.pdf

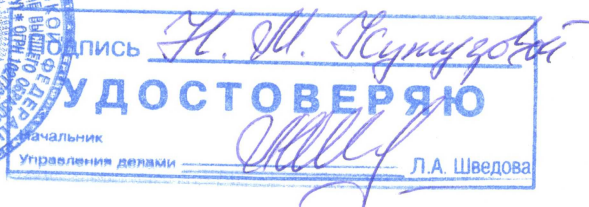
http://logospres.ru/data/med/zvrach/pdf_zvrach/pdf_zvrach_2013/Zvr-nomer_2-2013.pdf

<https://link.springer.com/article/10.1134%2FS1070428013100126>

<https://link.springer.com/article/10.1134%2FS1070363214040252>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846149>

<https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1817089&>



[Handwritten signature]