

ОТЗЫВ

Смирнова Игоря Юрьевича на автореферат диссертации Насыбуллиной Эльвиры Ильгизовны на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Актуальность проблемы. При метаболических нарушениях, приводящих к гипергликемии и кетонемии, в организме человека и животных накапливаются активные карбонильные соединения и конечные продукты гликирования аминокислот и белков. Влияние этих соединений на физиологическую активность оксида азота (NO) является основной причиной нарушения вазодилатации при диабете. Важным фактором, влияющим на функционирование NO в сердечно-сосудистой системе, является гемоглобин. Гемоглобин может участвовать в образовании и в элиминации NO, а также выступать в качестве переносчика NO в форме нитрозотиолов или динитрозильных комплексов негемового железа.

Особенности метаболизма эритроцитов увеличивают вероятность сочетания окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов. В энергетическом отношении эритроциты зависимы от потребления глюкозы, которая метаболизируется в реакциях гликолиза и пентозофосфатного шунта. Интермедиатом этих реакций — триозофосфаты являются основным источником активного дикарбонильного соединения — метилглиоксаля. В результате спонтанного автоокисления Hb в эритроцитах постоянно образуется супероксид-анион. Этот процесс может усиливаться в условиях гипоксии, когда возрастает дезоксигенация Hb и конформационное R-T равновесие сдвигается в сторону T-формы, более склонной к автоокислению. При этом дезоксиHb, восстанавливая нитриты и нитросоединения, может продуцировать NO. Одновременное образование в эритроцитах супероксид-анион и NO, а также наличие восстановленного железа в составе гемовой группы и железа, высвободившегося при окислительной деградации Hb, создают предпосылки для развития окислительного и нитрозативного стрессов. В этих условиях образуются нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа, связанные с гемоглобином, и низкомолекулярные, связанные с глутатионом. К тому же, длительный период жизни гемоглобина повышает вероятность образования связанных с Hb конечных продуктов гликирования. Изменения структуры, заряда и конформации белка вследствие гликирования аминокислотных остатков благоприятствуют связыванию Hb с компонентами мембран и цитоскелета, а также образованию агрегатов из денатурированных и сшитых молекул Hb (телец Гейнца). Повышенное количество мембраносвязанного Hb может быть связано со многими болезнями системы крови, вызванными нарушениями в системе антиоксидантной защиты и действием различных ксенобиотиков.

Роль доноров NO при карбонильном стрессе неоднозначна. С одной стороны, NO может непосредственно взаимодействовать с продуктами неферментативного гликирования и предотвращать их дальнейшие превращения, с другой стороны, метаболиты NO могут участвовать в

генерации свободнорадикальных интермедиатов. На основании этих данных автор сочла актуальным изучение влияния оксида азота на процессы неферментативного гликирования и функционирование гемоглобина в условиях карбонильного стресса.

Целью исследования стало изучение образования редокс-активных интермедиатов реакции неферментативного гликирования в присутствии метаболитов и доноров оксида азота и их действия на гемоглобин.

Научная новизна. В системе, моделирующей карбонильный стресс, впервые было показано увеличение выхода свободнорадикальных интермедиатов под действием нитрозотиолов. Эти редокс-активные соединения вызывали нитрозилирование гемоглобина и нитрование винильной группы порфирина, а также присоединение гемоглобина к компонентам мембраны. Было установлено, что продукты взаимодействия метилглиоксаля с аминокислотными остатками гемоглобина и карнозина могут быть лигандами динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ). До настоящего исследования в научной литературе отсутствовали факты, описывающие способность оснований Шиффа участвовать в формировании ДНКЖ. Образование подобных комплексов может быть одной из причин ингибирования реакции неферментативного гликирования метаболитами оксида азота.

Впервые было предложено рассматривать уровень связанного с мембранами гемоглобина (МВНЬ) в качестве дополнительного критерия оценки функционального состояния эритроцитов при хронической эндогенной интоксикации.

Материал и методы исследования. Применённый автором набор методов исследования с применением современного оборудования вполне соответствует поставленным задачам и позволил автору получить корректные данные.

Теоретическая и практическая значимость. В настоящее время рассматривается возможность использования показателя реактивности эритроцитов в качестве индикатора стрессового состояния или адаптационной реакции организма. Автор предлагает производить оценку реактивности эритроцитов по содержанию МВНЬ. Уровень МВНЬ в крови также можно использовать в клинической диагностике в качестве дополнительного биохимического показателя выраженности интоксикационного синдрома. Разработанная в рамках данной работы методика спектрофотометрической оценки доли МВНЬ в эритроцитах может быть полезна для этих целей. Предложенная пилотная версия компьютерной экспертной системы, учитывающая данные о МВНЬ, может послужить основой для создания диагностического комплекса, направленного на повышение оперативности и точности при постановке диагноза в сфере заболеваний системы крови.

Выявленное цитопротекторное действие физиологических доз глутатионовых ДНКЖ может служить предпосылкой для применения этих метаболитов N0 в качестве стабилизаторов эритроцитов при проведении

фотодинамической терапии и при консервировании донорской крови. Использование этих комплексов может изменить характеристики зависимости «доза-ответ» эритроцитов, а также увеличить зону стабилизации.

Полученные в работе ДНКЖ с карнозиновыми лигандами можно рассматривать как потенциально новый класс фармакологических препаратов, функциональные группы которого обладают синергетическим терапевтическим действием и позволяют корректировать метаболизм оксида азота и эффективно защищать клетки сердечно-сосудистой системы и нервной ткани при окислительном и нитрозативном стрессах.

Заключение. Полученные автором результаты работы отражены и наглядно проиллюстрированы в автореферате. Выводы логически обоснованы и корректны. Работа прошла достаточную апробацию на научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по полученным результатам и сделанным заключениям нет.

В целом работа диссертации Насыбуллиной Эльвиры Ильгизовны на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия соответствует пункту 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней ВАК РФ, а её автор достоин присуждения искомой степени.

Отзыв подготовил:

Доктор биологических наук, профессор
профессор кафедры биологии
Костромского государственного
университета

г. Кострома, ул. Дзержинского 8
тел. 89109221556

Smirnov.igor1@yandex.ru



Смирнов И.Ю.

10.06.2017

Подпись руки _____
заверяю
Начальник канцелярии
Н.В. Кузнецова _____

Смирнов И.Ю.



06.06.2017

