

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

ЖАРОВОЙ Ольги Алексеевны на тему:

«МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТАМИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПЕТЕЛЬ МЕЛАНКОРТИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ», представляемой на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность работы

Диссертационная работа Жаровой Ольги Алексеевны посвящена одной из актуальных проблем современной биохимии и молекулярной медицины – изучению роли меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов (МК₃Р и МК₄Р) и серотониновых рецепторов 1В-подтипа (С_{1В}Р) в этиологии и патогенезе ожирения, а также в развитии метаболических и эндокринных дисфункций. Одним из наиболее перспективных, но при этом почти не изученным подходом для создания моделей длительного ингибирования функций гормональных рецепторов является аутоиммунное подавление их активности вследствие многократной иммунизации животных пептидами, соответствующими внеклеточным участкам этих рецепторов. Преимущества такого подхода перед генетическими и фармакологическими подходами несомненны, поскольку генетические модели уже на ранних стадиях онтогенеза вызывают существенные нарушения обменных процессов в организме, а при фармакологическом ингибировании эффекты антагонистов являются краткосрочными и часто низко специфичными. Основной мишенью меланокортиновых пептидов, действующих через МК₃Р и МК₄Р, а также серотонина, действующего через С_{1В}Р, является аденилатциклазная сигнальная система (АЦСС). Изменения ее функциональной активности в ЦНС и в периферических тканях – одна из ключевых причин развития нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. До настоящего времени функциональное состояние АЦСС при селективном подавлении меланокортиновых и серотониновых путей, изучено не было.

Вследствие этого, автор диссертационной работы своей целью ставит изучение метаболических и гормональных показателей, а также функциональной активности АЦСС в различных тканях крыс, длительное время иммунизированных пептидами, производными внеклеточных участков МК₃Р, МК₄Р и С_{1В}Р. Конкретными задачами исследования были изучить метаболические показатели, тиреоидный статус и активность АЦСС в мозге и периферических тканях крыс, иммунизированных БСА-конъюгированными пептидами, производным N-концевого участка МК₄Р, третьей внеклеточной

петли МК₃P и второй внеклеточной петли С_{1В}P, а также в условиях *in vitro* изучить влияние антител, выделенных из крови крыс, иммунизированных пептидами, на активность АЦСС в гипоталамических мембранах интактных крыс.

Следует отметить высокий методический уровень проведенного автором исследования. В работе был применен комплекс современных методов биохимии, включая ультрацентрифугирование, радиоизотопный метод определения активности аденилатциклазы, спектрофотометрические и иммуноферментные методы, включая разработанные автором иммунологические тест-системы для определения антител.

Научная новизна результатов

В результате проведенного Жаровой О.А. исследования впервые созданы длительные модели аутоиммунного ингибирования функциональной активности МК₃P, МК₄P и С_{1В}P, что позволяет изучить их вклад в метаболические расстройства. Проведенное исследование позволило установить, что длительная иммунизация крыс МК₄P- и МК₃P-пептидами ведет к метаболическим и гормональным нарушениям. Автором установлена одна из ключевых причин таких нарушений: изменение функциональной активности гормоночувствительной АЦСС в мозге и на периферии у крыс, иммунизированных МК₄P- и МК₃P-пептидами. В отношении С_{1В}P-серотониновой системы автору удалось впервые показать ее функциональную взаимосвязь с тиреоидной системой и выявить изменения функциональной активности АЦСС в мозге крыс, иммунизированных С_{1В}P-пептидом.

Автореферат в целом отражает основное содержание диссертации, хотя в разделе «Актуальность исследования» отсутствует обоснование изучения тиреоидного статуса. Это не умаляет достоинств самого исследования и автореферат соответствует требованиям ВАК РФ. Основные результаты исследования опубликованы в 7 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты кандидатских диссертаций.

Общая оценка работы

В целом диссертационная работа Жаровой О.А. заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний и возражений она не вызывает. Представляется несколько смелым предложение проводить скрининг на антитела МК₃P, МК₄P и С_{1В}P при патологии щитовидной железы, но проведение исследования с оценкой этих антител у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы представляет несомненный интерес. Полученные экспериментальные данные грамотно статистически обработаны, их достоверность не вызывает сомнений. Основные научные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Заключение

Научно-исследовательский труд ЖАРОВОЙ Ольги Алексеевны «МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТАМИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПЕТЕЛЬ МЕЛАНОКОРТИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ», по актуальности проблемы, современному методическому уровню, оригинальности полученных экспериментальных данных и разработанных на их основе теоретических выводов, полностью соответствует требованиям, предъявляемым Высшей Аттестационной комиссией РФ к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, а автор исследования достоин искомой степени кандидата биологических наук.

Руководитель НИЛ диабетологии института
Эндокринологии НМИЦ им.В.А.Алмазова, д.м.н.



А. Ю. Бабенко

03 мая 2018 г.

