

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук,

Шумаева Константина Борисовича

о диссертационной работе Енгальчевой Марии Германовны
на тему: «Активность цистеиновых катепсинов и уровень карбонилированных
белков при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза»,
представленной в диссертационный совет Д. 208.084.05
при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Актуальность темы исследования

Число пациентов с болезнью Альцгеймера неуклонно растет с каждым годом, что отчасти связано с увеличением доли пожилого населения во многих странах. Однако если раньше считали, что болезнью Альцгеймера страдают люди в возрасте 85 лет и старше, то сейчас патологию обнаруживают и у лиц 65 лет, и более молодых пациентов. Отсутствие единой концепции патогенеза, ранних методов диагностики и мониторинга, эффективных методов лечения – вот лишь некоторые проблемы, с которыми сталкиваются врачи при работе с такими пациентами. В то же время известно, что молекулярные изменения в тканях головного мозга возникают за много лет до первых клинических проявлений деменции, а значит изучение биохимических процессов, протекающих в организме пациентов, является актуальным направлением в современной медицине. Еще одной существенной проблемой, с которой сталкиваются медики, это получение биологического материала для исследования. Наиболее ценными для лабораторной диагностики, без сомнения, являются ткани головного мозга, где и локализован патологический процесс. Однако, прижизненное получение биоптатов, и даже забор спинномозговой жидкости, является практически неосуществимой в реалиях современной медицины манипуляцией, сопряженной с неоправданным риском для больного и высокими экономическими затратами. В связи с этим представляется более перспективной работа с тканями, хорошо доступными для диагностики.

Целью рецензируемой научной работы стало изучение активности лизосомальных цистеиновых протеаз, уровня карбонилирования белков и степени выраженности эндогенной интоксикации в плазме крови и лейкоцитах периферической крови пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией сосудистого генеза.

Степень научной новизны и достоверность результатов исследования

Научная новизна проводимого исследования не вызывает сомнений, так как в современной литературе практически не встречается описания состояния системы лизосомальных цистеиновых протеиназ в клетках крови при болезни Альцгеймера. Вместе с тем известно что, активность катепсинов изменяется в спинномозговой жидкости, аутопсийном материале и тканях головного мозга лабораторных животных с нейродегенерацией. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации у больных с деменцией изучена фрагментарно, описываемые в диссертационной работе показатели обладают научной новизной. Данные об определенных биохимических маркерах окислительного стресса в лейкоцитах при болезни Альцгеймера встречаются в литературных источниках, однако определение уровня окислительной модификации белка произведено в ходе настоящего исследования впервые. Стоит отметить, что в диссертационной работе Енгальчевой М.Г. впервые проанализированы зависимости изменения изучаемых показателей от длительности заболевания и степени деменции.

Исследование выполнено на достаточном числе пациентов, группы сформированы адекватно поставленным задачам. Проведен статистический анализ полученных данных, в связи с чем их достоверность не вызывает сомнений. Научные положения и выводы аргументированы, расширяют современные представления об изменении активности цистеиновых протеиназ, уровне карбонилирования белков, а также степени выраженности эндогенной интоксикации при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного диссертационного исследования подтверждают наличие ряда характерных биохимических отклонений в лейкоцитах периферической крови, особенно моноцитарных, у пациентов с болезнью

Альцгеймера, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения метаболических изменений клеток крови и дает возможность рассматривать их перспективными прогностическими маркерами патологии.

Объем и структура работы

Рецензируемая диссертация состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. В список литературы включен 261 источник, в том числе 194 англоязычных. Следует отметить, что 44% отечественных и 56% зарубежных источников опубликованы в течение последних 5 лет, что указывает на использование диссертантом наиболее актуальных и современных данных. Диссертация написана хорошим языком, а также весьма качественно проиллюстрирована 47 рисунками и 15 таблицами, которые повышают наглядность и информативность представленных данных.

Во введении автором обоснована актуальность исследования, приведены сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Сформулирована цель исследования, задачи, которые согласуются с положениями, выносимыми на защиту. В главе «Обзор литературы» отражены имеющиеся на современном этапе сведения о патогенезе болезни Альцгеймера, проанализированы данные об изменении у пациентов таких биохимических показателей, как активность катепсинов, уровень окислительной модификации белков и выраженность эндогенной интоксикации. В каждом подразделе отражена новизна сведений, изучаемых в рамках диссертационного исследования.

В второй главе представлено детальное описание лабораторных методик, с помощью которых проводилась экспериментальная часть работы, а также приведена характеристика пациентов, включенных в опытные группы.

Третья глава посвящена описанию и анализу результатов полученных в ходе диссертационного исследования. Сформулированные на их основе выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертации. Проведено сопоставление собственных экспериментальных результатов с имеющимися в научной литературе данными. В частности, обнаружена средняя отрицательная корреляция между содержанием в белках карбонильных производных (продуктов

окисления аминокислот) и активностью катепсина Н в полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитах крови при болезни Альцгеймера, а также активностью катепсинов В и L в полиморфноядерных лейкоцитах у больных с деменцией сосудистого генеза. Эти зависимости по мнению соискателя указывают на участие упомянутых протеаз в деградации продуктов окислительной модификации белковых молекул и клеточных структур. Следует отметить, что полученные диссертационной работе приоритетные данные вносят существенный вклад в понимании роли окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедр биологической химии с курсом КЛД ФДПО, психиатрии и психотерапии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практику Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая психиатрическая больница имени Н.Н. Баженова».

По материалам исследования опубликовано 9 научных работ, отражающих основные результаты диссертационного исследования. Три публикации размещены в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, причем одна из них в издании, входящем в международную базу данных Scopus. Отдельные части диссертационного исследования были представлены на внутривузовских, Всероссийских и международной научно-практических конференциях.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Енгальчевой М.Г. нет. Тем не менее, при её прочтении у меня возникли некоторые замечания и пожелания не влияющие на положительную оценку диссертации.

Хотя в целом изложение материала диссертационного исследования является хорошим в работе обнаружен ряд орфографических и стилистических недочетов. Так из описания реакции Фентона: «Двухвалентное железо при этом реагирует с перекисью водорода, образуются радикалы OH^\bullet и OH^- » можно подумать, что гидроксильный анион (OH^-) является свободным радикалом, что неверно.

Кроме того, в качестве скорее не замечания, а предложения хотелось бы увидеть оценку окислительной модификации белка под действием не только активных форм кислорода, но и активных форм азота, например пероксинитрита.

Заключение

Диссертация работа Енгальчевой Марии Германовны на тему: «Активность цистеиновых катепсинов и уровень карбонилированных белков при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению связи активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в плазме крови и лейкоцитах периферической крови с уровнем карбонилирования белков и степенью выраженности эндогенной интоксикации при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза.

По объёму и достоверности полученных результатов, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Енгальчевой Марии Германовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»,
доктор биологических наук
(03.01.04 – Биохимия)
«06» сентября 2021г.

Шумаев К.Б.

Подпись д.б.н. Шумаева К.Б. заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного
Учреждения «Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»,
кандидат биологических наук

Орловский А.Ф.

Шумаев Константин Борисович, доктор биологических наук, Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», старший научный сотрудник лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии имени А.Н. Баха
119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2
Тел.: +7(916)642-14-19
E-mail: tomorov@mail.ru

