

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Сеидкулиевой Адамианы Аманмамедовны** на тему «Влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на функционирование прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Прегнан X рецептор (PXR) и конститутивный андростановый рецептор (CAR) принадлежат к числу лиганд-активируемых ядерных транскрипционных факторов, играющих центральную роль в регуляции экспрессии генов, отвечающих за противодействие окислительному стрессу, детоксикацию ксенобиотиков, дифференцировку клеток, поддержание клеточного гомеостаза, обеспечение приспособляемости клеток к меняющимся условиям внешней среды, включая уровень поступления нутриентов и токсических веществ. Действие многочисленных цитотоксических препаратов, применяемых в противоопухолевой терапии, и уровень чувствительности к ним злокачественно трансформированных клеток зависят от экспрессии PXR и CAR. Ввиду этого, установление молекулярных механизмов регуляции PXR и CAR под воздействием окислителей и вторичных продуктов окислительного и нитрозативного стресса представляет большой интерес как с позиций общебиологической концепции клеточного гомеостаза, так и для поиска новых молекулярных мишеней перспективных лекарственных препаратов. Ввиду этого, тема диссертационной работы Сеидкулиевой А.А., в которой автором раскрываются закономерности воздействия окислителя (перекись водорода) и нитрозилирующего агента (GSNO) на экспрессию и внутриклеточную локализацию PXR и CAR и роль в этом ядерного транскрипционного фактора Nrf2, является **актуальной** и имеющей большое значение для развития фундаментальных представлений о молекулярных механизмах ответа клетки на неблагоприятные воздействия внешней среды.

Результаты диссертационной работы Сеидкулиевой А.А. обладают несомненной **научной новизной**. Автором впервые установлен двухфазный характер действия перекиси водорода (стимуляция при низких концентрациях и/или времени экспозиции и подавление при больших концентрациях и/или длительной экспозиции) синтеза PXR и CAR в клетке. При этом автором было впервые показано, что указанные эффекты не сопровождаются транслокацией обоих рецепторов в ядро, что соответствует отсутствию их функциональной активации. Установлено, что повышение содержания PXR под влиянием пероксида водорода опосредовано малоновым диальдегидом, а индукция CAR – транскрипционным фактором Nrf2. Впервые выявлен двухфазный характер действия нитрозилирующего агента S-нитрозоглутатиона на уровни PXR и CAR в зависимости от концентрации используемого донора NO и длительности воздействия. Характер этих эффектов, а также отсутствие и в этом случае транслокации PXR и CAR в ядро аналогичны тому, как это имело место в экспериментах с перекисью водорода, что указывает на универсальную природу механизмов ответа клетки на нитрозативный и окислительный стресс. Впервые установлено, что индукция PXR

и CAR при воздействии S-нитрозоглутатиона опосредуется воздействием вторичного продукта нитрозативного стресса – битирозина. При этом уменьшение количества PXR и повышение CAR при низких концентрациях донора NO опосредуется NO-цГМФ-сигнальным путем. В совокупности полученных данных в работе впервые установлено, что CAR и PXR не играют защитной роли при развитии окислительного и нитрозативного стресса, но, напротив, повышают чувствительность клеток к данным процессам.

Теоретическая значимость работы Сеидкулиевой А.А. для изучения молекулярных механизмов противодействия клеток неблагоприятным внешним факторам, в первую очередь, индукторам окислительного и нитрозативного стресса, несомненна, и определяется удачным выбором модели, в качестве которой автором были использована культура клеток Caco-2. Данные клетки, хотя и являются злокачественно трансформированными, при длительной культивации в условиях эксперимента подвергаются дифференцировке в клетки, представляющие собой близкий функциональный аналог энтероцитов тонкой кишки млекопитающих. При этом, как известно, основной локацией экспрессии PXR и CAR в организме, наряду с печенью, является именно слизистая оболочка тонкой кишки. Это позволяет продуктивно транслировать полученные в работе результаты в разнообразные исследования биохимической и фармакологической направленности, проводимые уже на организменном уровне.

Практическая значимость результатов диссертации Сеидкулиевой А.А., состоит, в первую очередь, в разработке адекватной биологической *in vitro* модели, позволяющей исследовать влияние на экспрессию PXR и CAR и опосредуемые ими метаболические пути широкого круга фармакологических и химиотерапевтических агентов направленного (таргетного) действия. Практическая значимость работы и достаточный уровень внедрения подтверждаются полученным Патентом РФ №2755507 «Способ повышения количества конститутивного андростанового рецептора». Также необходимо отметить большое значение полученных в работе результатов для использования в курсе биохимии при подготовке кадров специалистов – клинических биохимиков и фармакологов.

В автореферате диссертации Сеидкулиевой А.А. представлено 5 выводов. Формулировки выводов содержательны, конкретны, имеют количественный характер и соответствуют поставленным в работе задачам исследования. Достоверность результатов, полученных в работе Сеидкулиевой А.А., подтверждается удачным выбором *in vitro* модели, использованием современных, количественных, специфичных биохимических, иммунохимических и цитологических методов исследования, наличием адекватной статистической обработки результатов исследования. Достоверность полученных автором данных не вызывает сомнения.

По теме диссертации Сеидкулиевой А.А. опубликовано всего 18 печатных работ, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в наукометрических базах WoS/Scopus и входящих в категорию K1 списка ВАК Минобрнауки России. Профиль

научных журналов соответствует публикации работ по специальности 1.5.4. – Биохимия. Как можно понять из данных, содержащихся в автореферате, публикации автора полностью раскрывают содержание представленных в диссертации результатов.

Замечаний к содержанию автореферата диссертации Сеидкулиевой А.А. не имеется.

Заключение

Таким образом, как можно судить по автореферату, диссертация Сеидкулиевой А.А. на тему «Влияние пероксида водорода и S-нитрозоглутатиона на функционирование прегнан X рецептора и конститутивного андростанового рецептора», является самостоятельным научно-квалификационным трудом, содержащим решение важной научной проблемы раскрытия молекулярных механизмов регуляции ядерных транскрипционных факторов PXR и CAR под воздействием экзогенного окислительного и нитрозативного стресса, что имеет большое значение для биохимии клетки, цитологии, патологической физиологии, практики доклинической оценки эффективности фармакологических препаратов на валидированных *in vitro* моделях. Диссертация Сеидкулиевой А.А. по своему содержанию соответствует требованиям п.п. 9,10,11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Сеидкулиева Адамиана Аманмамедовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. биохимия.

Выражаю согласие на сбор, обработку, хранение моих персональных данных в сети «Интернет» (в соответствии с требованиями приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015), необходимых для работы диссертационного совета.

Главный научный сотрудник
лаборатории пищевой токсикологии
и оценки безопасности нанотехнологий
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
доктор биологических наук

Гмошинский Иван Всеволодович

«19» января 2024 г.

Подпись руки
ЗАВЕРЯЮ: ученый
секретарь
"19" января 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи: 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд д.2/14. Тел. +7(495)698-53-60, +7(495) 698-53-71. Адрес сайта: <http://ion.ru>. Электронная почта: mailbox@ion.ru