

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор Калинин Роман Евгеньевич
«дз» _____ 2017 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота» выполнена на кафедре биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Арапова Анастасия Ивановна являлась заочным аспирантом кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2008 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «медико-профилактическое дело».

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов № 1610 выдана в 2017 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Фомина Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО.

По итогам обсуждения диссертации Араповой Анастасии Ивановны «Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

В последнее время существенно расширились представления о роли лизосомального протеолиза, тем не менее одной из ключевых функций лизосомальных протеиназ остается обновление белков за счет устранения неправильно синтезированных или поврежденных молекул. В процессе «клеточного старения» происходит накопление окисленных белков, что ухудшает работу лизосомальных ферментов, и в свою очередь приводит к окислительному стрессу и запуску механизмов антиоксидантной защиты. Одним из новых перспективных направлений оценки свободно-радикального повреждения тканей стало исследование окислительной модификации белков при различных формах патологии. Наиболее актуальной в настоящее время представляется взаимосвязь оксидативного и нитрозативного стресса: в публикациях в настоящее время встречается их совместное обозначение. Многофакторная регуляция лизосомальных протеиназ и взаимосвязь окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов подчеркивает актуальность оценки степени их взаимосвязи.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором были исследованы ткани грудной аорты, сердечной и скелетной мускулатуры передней поверхности бедра крыс-самцов. Были разработаны статистически значимые корреляционные связи между изменениями активности лизосомальных цистеиновых протеиназ под влиянием модуляторов синтеза оксида азота со степенью изменения содержания продуктов окислительной модификации белков.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов: критерия Шапиро-Уилка (W-критерий), критерия Манна-Уитни (U-тест), критерия Краскела-Уоллиса, коэффициента Спирмена. В работе использованы современные методики: метод определения концентрации метаболитов оксида азота, метод определения содержания белка, метод определения активности кислой фосфатазы, метод определения активности лизосомальных цистеиновых протеиназ, метод определения коэффициента аутокаталитического действия лизосомальных цистеиновых протеиназ, метод оценки степени

проницаемости лизосомальных мембран, метод оценки состояния окислительной модификации белков в тканях, адекватные цели и задачам исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Office Excel 2016».

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые произведена комплексная оценка содержания карбонилированных производных белков в мышечных тканях при изменении синтеза оксида азота различной степени выраженности и при введении на этом фоне карнитина и регуляторов синтеза оксида азота: субстрата - L – аргинина и ингибитора – L-NAME. Впервые описано состояние активности лизосомальных цистеиновых протеиназ мышечных тканей при изучаемых состояниях. Впервые установлены сильные корреляционные связи между окислительной модификацией белков и фракциями различных катепсинов в аорте и в миокарде в моделях с введением ингибитора оксида азота – L-NAME в дозе 25 мг/кг; в миокарде - при увеличении дозы L-NAME до 200 мг/кг; а так же на фоне приема карнитина хлорида в ткани аорты.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Выявленные на фоне изменений синтеза оксида азота корреляционные связи между изменением окислительного повреждения белков и активностью катепсинов В, L, Н различных клеточных фракций позволяет говорить о регуляции количества окисленных модифицированных белков посредством изменения активности катепсинов в экспериментальных моделях, описанных в диссертации. Таким образом, появляется возможность более глубокого понимания механизмов тканевой адаптации на фоне нитрозативного стресса и поиска потенциально перспективных методов коррекции указанной патологии.

Ценность научных работ соискателя

Обнаруженные изменения активности лизосомальных цистеиновых протеиназ, а также продукции окислительно-модифицированных белков в мышечных тканях в экспериментальных моделях с изменением синтеза оксида азота дополняют представления о взаимосвязях формирования оксидативного, нитрозативного и карбонильного стресса, лежащего в основе различных острых и хронических заболеваний.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена исследованию активности катепсинов L и H, окислительной модификации при гипергомоцистеинемии различной степени выраженности.

Она соответствует паспорту специальности 03.01.04 - биохимия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

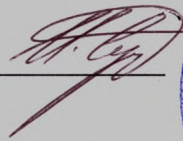
По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 6 статей в журналах перечня ВАК Минобрнауки России.

1. Арапова А.И. Эффекты L-аргинина на состояние лизосомального цистеинового протеолиза сердечной и скелетной мышц [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина // *Фундаментальные исследования.*– 2014.-№ 10.-С. 1269-1273.
2. Арапова А.И. Изменение активности и компартиментализации лизосомальных цистеиновых протеиназ сердечной мышцы под действием карнитина и регуляторов синтеза оксида азота [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".*- 2015.– № 4.- С. 69-75.
3. Арапова А.И. Окислительная модификация белков сердечной и скелетной мускулатуры крыс под влиянием субстрата синтеза оксида азота [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина// *Вестник Пермского университета. Серия биология.*- 2016.- Вып.1.- С. 75-80.
4. Арапова А.И. Окислительная модификация белков аорты крыс под действием модуляторов синтеза оксида азота [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина // *Врач-аспирант.*- 2016.- №2.1(75).- С.167-175.
5. Арапова А.И. Влияние L-аргинина и L-NAME на активность лизосомальных цистеиновых протеиназ и проницаемость лизосомальной мембраны в аорте крыс [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина // *Казанский медицинский журнал.* – 2016.- Вып. 2, Т. 97. – С 250 – 255.
6. Арапова А.И. Изучение влияния l-карнитина на изменение активности катепсинов B, L, H и окислительной модификации белков в мышечных органах крыс [Текст] / А.И. Арапова, М.А. Фомина // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.*- 2016.- Т.24, №2. - С.13-20.

Диссертация «Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота» Араповой Анастасии Ивановны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Заключение принято на заседании кафедр биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, нормальной физиологии с курсом психофизиологии, общей и фармацевтической химии,

профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО, сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 15 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 15 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 20 марта 2017 г.).



Сучков Игорь Александрович,
д.м.н., доцент, проректор
по научной работе и
инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России