

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертации **Балакиной Анастасии Станиславовны** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.4 «Биохимия» на тему: «**Влияние биологически активных веществ пищи – антиоксидантов на активность NRF2-регулируемых ферментов в печени крыс**»

**Актуальность темы выполненной работы.** Окислительный стресс участвует в развитии многих заболеваний и представляет собой процесс повреждения клеток и органов активными формами кислорода (АФК), возникающий при дисбалансе между образованием АФК и способностью биологической системы их нейтрализовать и элиминировать. Все большее внимание уделяется поиску соединений с антиоксидантными свойствами, а также изучению клеточных механизмов, лежащих в основе их действия.

Внутриклеточная антиоксидантная защита обеспечивается не только экзогенными или эндогенными молекулами, действующими как ловушки кислорода, а так же антиоксидантными ферментами, использующими специфические субстраты для снижения уровня оксидантов.

Поэтому весьма актуальной представляется цель исследования, заключающаяся в изучении влияния антиоксидантных биологически активных веществ пищи на активность, экспрессию генов и экспрессию белков Nrf2-регулируемых ферментов в печени крыс, в том числе, на модели окислительного стресса.

### **Научная новизна исследования**

Автором проведена большая комплексная работа по оценке индивидуального и сочтенанного влияния таких антиоксидантных соединений пищи, как рутин, гесперидин, кверцетин, ресвератрол, куркумин, индол-3-карбинол и эпигаллокатехингаллат на работу ферментной системы, регулируемой фактором *Nrf2* в 6 экспериментах *in vivo* на крысах линии *Wistar*, в том числе, *in vivo* на модели окислительного стресса, индуцированного интоксикацией четыреххлористым углеродом.

Впервые установлено, что изучаемые биологически активные вещества способны оказывать влияние на ключевые молекулярные механизмы антиоксидантой защиты, а именно на активность и экспрессию генов ферментов гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы, как через сигнальный путь *Nrf2/Keap1/ARE*, так и на посттранскрипционном уровне.

– Показано, что включение рутина в рацион приводит к увеличению активности гемоксигеназы-1 и экспрессии гена *Hmox1*, а также к возрастанию активности NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы одновременно со снижением экспрессии генов *NQO1* и *Nrf2*. Сочетанное действие рутина и гесперидина приводит к аддитивному эффекту на экспрессию белка гемоксигеназы-1, а также увеличению уровня мРНК *Nrf2* и увеличению экспрессии белка *Nrf2* в цитозольной фракции печени крыс по сравнению с другими опытными группами.

– Выявлено, что кверцетин и ресвератрол при отдельном поступлении не оказывают влияния на активность, экспрессию белков и генов гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы, однако их совместное введение сопровождается возрастанием количества белка NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы. Включение ресвератрола приводит к снижению уровня *Nrf2* в ядерной фракции и возрастанию его уровня в цитозольной фракции, что связано с изменением скорости транскрипции и, как следствие, с увеличением количества мРНК *Nrf2* при поступлении ресвератрола индивидуально или совместно с кверцетином.

– Установлено, что индивидуальное поступление куркумина или кверцетина не оказывает влияния на активность, уровни белка и мРНК гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы, в то время как их совместное действие характеризуется синергическим повышением активности гемоксигеназы-1 без изменения количества её белка и уровня экспрессии её гена.

– Выявлено, что введение отдельно индол-3-карбинола и эпигаллокатехингаллата приводит к незначительному возрастанию активности гемоксигеназы-1 и снижению экспрессии гена *Hmox1* и сопровождается снижением экспрессии гена *Nrf2*. В то же время, их совместное введение приводит к повышению активности гемоксигеназы-1 и возрастанию экспрессии гена *Nrf2* до контрольного уровня.

– Впервые показано, что как отдельное, так и совместное поступление рутина и гесперидина приводит к снижению уровня окислительного стресса, индуцированного четыреххлористым углеродом. Причем при комбинированном поступлении с рационом рутина и гесперидина обнаружили достоверное возрастание в печени крыс активности и экспрессии гена гемоксигеназы-1, а также восстановление в 1,5 раза выше контроля экспрессии гена NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы.

– Установлено, что на фоне острой интоксикацией четыреххлористым углеродом введение куркумина и кверцетина совместно приводит к возрастанию уровня экспрессии гена NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы.

## **Достоверность и обоснованность результатов.**

Все основные выводы и результаты, сформулированные автором, в достаточной степени аргументированы и обоснованы. Методы, использованные в работе, современны и соответствуют поставленным целям и задачам работы. Полученные результаты отражены в публикациях в ведущих научных журналах. Текст автореферата содержит большое количество фактического материала, полученного при проведении экспериментальных исследований, изложен хорошим научным языком, изложен последовательно, хорошо структурирован и иллюстрирован.

## **Заключение.**

Резюмируя, насколько можно судить по автореферату, представленная работа посвящена чрезвычайно актуальной тематике и представляет собой законченное исследование, выполненное на хорошем методическом уровне, и по объему проведенных исследований, новизне, научной и практической значимости, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Главный научный сотрудник  
Московского государственного  
университета имени М. В. Ломоносова  
академик РАН,  
доктор биологических наук, профессор

Егоров Алексей Михайлович

11.05.2023 г.

Подпись профессора Егорова А.М. удостоверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

Телефон: +7 (495) 939-10-00 WWW: www.msu.ru E-mail: info@rector.msu.ru