

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Заслуженного деятеля науки Российской Федерации,  
доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры  
фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной  
диагностикой федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Гильмияровой Фриды Насыровны  
на диссертационную работу Девятова Александра Андреевича  
«Изучение влияния некоторых биологически активных веществ пищи  
на формирование ишемического повреждения головного мозга крыс»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности: 03.01.04 – биохимия**

### **Актуальность темы исследования**

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой опасное и часто фатальное осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, которое нередко является причиной инвалидизации населения. В основе названной патологии лежит явление продолжающейся локальной ишемии, что приводит к гибели нейронов головного мозга. Принимая во внимание этиологический фактор данного заболевания, особенно остро встает вопрос о разработке механизмов нейропротекции в условиях ишемии и поиске биологически активных соединений, обладающих таковым действием. Несмотря на многочисленные экспериментальные данные, демонстрирующие эффективное действие различных фармакологических агентов на моделях ишемического повреждения головного мозга, в неврологической практике нет ни одного препарата с клинически доказанным нейропротекторным эффектом.

Исследование молекулярных аспектов ишемической травмы показало, что пусковым механизмом, вызывающим гибель нейронов, является окислительный стресс. В этой связи особенно актуальным представляется скрининг биологически активных соединений с известным антиоксидантным действием на предмет наличия также нейропротекторного потенциала. Широко представленными в пищевых продуктах, однако малоизученными на

предмет активности в условиях фокальной ишемии являются флавоноиды гесперетин и кверцетин. Также актуальным является исследование эндогенного дипептида карнозина.

### **Новизна исследования.**

Впервые описана гетерогенность коры головного мозга по показателям окислительного статуса в нормальных тканях. Установлено, что область площадь ишемизированного участка с нарушенным оксидативным статусом остается неизменной по прошествии суток после начала ишемии, вне зависимости от того была ли произведена реперфузия или нет.

Выявлено, что лобные доли коры головного мозга у интактных крыс и у крыс с постоянной ишемией характеризуются более высоким уровнем липидных гидроперекисей и общей антиоксидантной активности относительно других отделов коры.

Впервые установлено, что профилактический прием гесперетина приводит к развитию выраженного нейропротекторного действие при ишемии с реперфузией: наблюдается статистически значимое снижение площади ишемического очага, сопровождающееся повышением антиоксидантной активности ткани мозга, в том числе активности супероксиддисмутазы. Описан механизм нейпротекторного действия гесперетина: данное вещество снижает уровень образование продуктов перекисного окисления липидов и восстанавливает антиоксидантную активность ткани мозга.

Впервые обнаружено, что низкие дозы карнозина обладают нейропротекторным действием не только при профилактическом введении с рационом, но и при внутрибрюшинном введении в постишемический период, посредством снижения липидных гидроперекисей и дозозависимого повышения общей антиоксидантной активности. При сравнении активности гесперетина и карнозина было выявлено, что гесперетин сильнее влияет на активность супероксиддисмутазы в мозге.

Установлено отсутствие нейропротекторного эффекта и антиоксидантного действия кверцетина в модели ишемического повреждения у крыс.

### **Практическая значимость**

Получены данные, дополняющие имеющиеся сведения о состоянии оксидативного статуса разных отделов головного мозга в норме и при фокальной ишемии. Приведенные данные о неоднородности оксидативных процессов в различных отделах мозга позволили оптимизировать методику отбора проб для изучения механизмов ишемического повреждения.

Была разработана система оценки биологически активных компонентов пищи на предмет наличия потенциального антиоксидантного и нейпротекторного действия, которая может быть использована для доклинических испытаний веществ с целью профилактики сосудистых заболеваний головного мозга и терапии осложнений ишемического инсульта.

По результатам экспериментальных исследований были составлены методические рекомендации по обогащению рациона карнозином и гесперетином для профилактики ишемического инсульта и реабилитации больных.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на достаточном количестве материала: в экспериментальных исследованиях было использовано 328 самцов крыс линии Вистар, содержащихся в виварии, сертифицированном по стандарту GSP (good scientific practice). Эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» (под редакцией Н.Н.Каркищенко и С.В.Грачева, 2010 г).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 64 и Microsoft Excel 2007: использовали U-критерий Манна-Уитни, тест Краскела-Уоллеса с последующим попарным сравнением групп.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Научные положения, вынесенные на защиту в форме научных утверждений, вытекающих из выводов, характеризуют вклад диссертанта в решение научной проблемы, отличающийся полученными новыми знаниями, развивающий существующую систему научных знаний.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационное исследование изложено на 122 страницах, содержит 26 таблиц и 34 рисунка. Во введении автором обозначены актуальность темы исследования и ее современное состояние в мировой науке, грамотно сформулирована цель и соответственно ей поставлены задачи исследования, подробно описаны методологические подходы, примененные в работе для решения поставленных задач, отмечена научная новизна и научно-практическое значение работы, личный вклад автора при выполнении исследования и основных положений, которые были вынесены на защиту, а также достаточно широко проведенная апробация результатов исследования на конференциях и форумах.

Обзор литературы по проблеме исследования включает три подраздела, изложен на 30 страницах. Он характеризуется высоким уровнем информативности, шириной и глубиной проработки материала по вопросам этиологии и патогенеза ишемических повреждений головного мозга, главным образом уделяя внимание современным подходам терапии данного состояния и поиску веществ нейропротекторной направленности.

Глава вторая «Материалы и методы» включает грамотное, подробное описание этапов исследования, профессиональное описание биохимических методов исследования, а также методов обработки полученных результатов.

Обращает на себя внимание достаточная иллюстрированность схемами и рисунками автором этого раздела, что делает доступным для понимания дизайн представленного исследования.

Главы с третьей по пятую, содержащие результаты собственных исследований, изложены на 31 странице. В них автор последовательно раскрывает особенности влияния гесперетина, карнозина и кверцетина на размер некротического очага и биохимические показатели крови и ткани мозга в условиях фокальной ишемии. Следует отметить, что выбранная система изложения материала и ее порядок являются логичными и способствуют пониманию изучаемого вопроса.

Полученные диссертантом данные, характеризующие биохимический, в частности, антиоксидантный статус ткани головного мозга после ишемической травмы позволили сделать вывод о нейропротекторном эффекте гесперетина и карнозина и обосновать отсутствие такового эффекта у кверцетина.

Представленные автором выводы являются итогом проделанной работы. В них суммированы и проанализированы результаты экспериментальных данных, сделанные заключения соответствуют поставленным целям и задачам диссертационного исследования.

Список литературы включает 234 источника, из которых 31 отечественный и 203 зарубежных. В целом заключение является логически завершенным представлением результатов исследования.

### **Подтверждение публикаций по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 7 статей в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, среди которых 6 статей, входят в базу Web of Science (WOS) и 5 статей входят в базу Scopus. Материалы диссертации были представлены на первой и второй Всероссийской конференциях с международным участием «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная

асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация» (Москва, 2014, 2016), V съезде физиологов СНГ и биохимиков России, конференции ADFLIM. Сочи-Дагомыс, 04-08 октября 2016 г., XVI и XVII всероссийских конгрессах нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии» (Москва, 2016, 2018), Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы нутрициологии, биотехнологии и безопасности пищи» с международным участием, Москва, 12-13 октября 2017).

### **Замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертационной работе имеются опечатки и несогласованные предложения. Однако указанные недочеты не носят принципиального характера и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Вопросы:

1. На основании каких параметров в качестве исследуемого минорного компонента пищи был выбран кверцетин? Проводилось ли предварительное моделирование биологической активности *in silico*?
2. Чем можно объяснить неоднородность окислительного статуса коры головного мозга у интактных крыс? Соотносится ли это с тяжестью проявлений ишемических поражений, возникающих в той или иной зоне коры головного мозга?
3. В чем отличие и сходство действия гесперетина и кверцетина?
4. Как вы оцениваете возможность потенцирования нейропротекторного эффекта при совместном введении кверцетина и гесперетина?

### **Заключение**


Диссертационная работа Девятова Александра Андреевича "Изучение влияния некоторых биологически активных веществ пищи на формирование ишемического повреждения головного мозга крыс" является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические

положения, совокупность которых можно квалифицировать как новый подход к решению актуальной медико-социальной проблемы по поиску биологически активных веществ, обладающих нейропротекторным действием для коррекции последствий ишемии при расстройствах кровообращения головного мозга и профилактики ее возникновения.

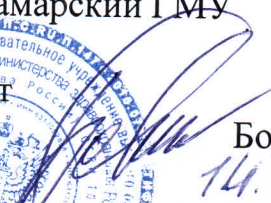
Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, объему полученного автором материала, уровню аналитической и статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации "О порядке присуждения учёных степеней" от 24.09.2013 г. № 842, в части требований, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
(специальность 03.01.04-биохимия)

 Гильмиярова Фрида Насыровна

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Самарский ГМУ  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

 Борисова Ольга Вячеславовна

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, дом 89, телефон (846) 332-16-34, bio-sam@yandex.ru

