

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора

Давыдова Вадима Вячеславовича

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 21.2.060.02 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Актуальность диссертационной работы

Рецензируемая работа посвящена исследованию актуальной проблемы современной медицины – выяснению тонких молекулярных механизмов патогенеза болезни Альцгеймера. Неуклонный рост числа больных с данной патологией, а также серьезные медико-социальные последствия, к которым приводит течение заболевания, свидетельствуют о высокой важности всестороннего изучения данного вопроса. Установление причин болезни Альцгеймера, путей развития, ранней диагностики, эффективного лечения – процесс длительный и трудоемкий и все еще до конца не изученный.

К настоящему времени не существует единой стройной концепции, которая могла бы объяснить все патогенетические изменения, возникающие в организме пациентов с болезнью Альцгеймера. Однако не вызывает сомнения, что нарушения в системе протеолиза двух нейрональных белков – белка предшественника амилоида и тау-протеина, возникновение лизосомальной дисфункции, а также стимуляция свободнорадикальных процессов в тканях головного мозга вносят существенный вклад в инициацию и прогрессирование нейродегенерации. В связи с этим, определение активности протеаз, в том числе, лизосомальных и оценка состояния окислительного стресса являются важнейшими направлениями фундаментальных исследований механизмов развития болезни Альцгеймера.

Целью диссертационного исследования Енгальчевой М.Г. явилось изучение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в плазме крови

и лейкоцитах периферической крови во взаимосвязи с уровнем карбонилирования белков и степенью выраженности эндогенной интоксикации при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, определяется высоким методическим уровнем исследований. Поставленные цель и задачи реализованы за счет корректного построения модели исследования. Не вызывает сомнения адекватность использованных биохимических методов анализа изучаемых показателей. Объем проведенных диссертантом исследований, формирование исследуемых групп с учетом современных критериев постановки диагноза, использование корректных методов статистической обработки подтверждают обоснованность полученных выводов.

Результаты проведенных исследований апробированы на многочисленных Всероссийских и Международной конференциях. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из которых 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований и 1 – в издании, входящем в международную библиографическую базу данных Scopus.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы определяется тем, что в ней впервые был выявлен характер изменений со стороны активности лизосомальных цистеиновых протеиназ (катепсинов В, L, Н), уровня карбонильных белков, а также содержания веществ средней молекулярной массы в полиморфноядерных и моноядерных лейкоцитах пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией сосудистого генеза. Автор впервые показала, что при болезни Альцгеймера происходит повышение активности

катепсинов В, L, Н в плазме крови и моноядерных лейкоцитах, а также катепсинов В и Н в полиморфноядерных лейкоцитах. Установлено, что активность катепсина L в плазме крови пациентов с деменцией сосудистого генеза существенно выше, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Обнаружено повышение уровня карбонильных белков и концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в моноядерных лейкоцитах при болезни Альцгеймера.

Впервые установлены закономерности в динамике изменений изучаемых показателей в зависимости от длительности течения заболевания, а также корреляционные связи между активностью катепсинов и уровнем карбонильных белков.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты подтверждают вовлеченность лейкоцитов периферической крови, особенно моноцитарных, в патогенез болезни Альцгеймера. Это определяет высокую актуальность дальнейшего исследования возникающих в них метаболических изменений в качестве перспективных маркеров данной патологии, разработке новых методов диагностики и поиске подходов к ее метаболической коррекции.

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

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, иллюстрирована 15 таблицами и 47 рисунками. Представленные таблицы и рисунки наглядны, в полной мере отражают результаты проведенных исследований. Список цитируемой литературы включает 261 источник, из которых 194 – зарубежные, 67 – русскоязычные. Большинство источников имеют давность публикации не более 5 лет.

Во введении диссертации отражена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту. Кратко описаны методики, с помощью которых проведено исследование, отражена новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен исчерпывающий литературный обзор, отражающий современное состояние представлений о патогенезе болезни Альцгеймера, вкладе лизосомальных протеиназ и окислительного стресса, участии моноядерных и полиморфноядерных лейкоцитов в развитие нейродегенеративного процесса.

Во второй главе описаны методы исследований и клиническая характеристика обследованных пациентов. Выбор методов, биологического материала, формирование групп пациентов соответствовали цели и задачам исследования.

Третья глава содержит подробное описание результатов проведенного исследования, а также их обсуждение с учетом имеющихся на настоящий момент литературных данных. Отражена статистическая достоверность полученных результатов. Проанализированы корреляционные взаимосвязи между обнаруженными сдвигами исследованных биохимических показателей.

Выводы основаны на полученных в ходе работы результатах, научно обоснованы и соответствуют задачам исследования.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Замечания по диссертации

1. Общеизвестна роль протеасом в защите клеток от модифицированных белков. Почему этот аспект авторы вообще не использовался автором при обсуждении полученных результатов
2. В материалах диссертации акцентируется факт возникновения эндогенной интоксикации у больных с болезнью Альцгеймера. Однако из данных, представленных в таблице 15, этого не следует. Ведь содержание в плазме крови молекул средней молекулярной массы не различается. В этой связи нет оснований для заключения о возникновении эндогенной интоксикации при болезни Альцгеймера (Вывод 4). Более корректно всего лишь констатировать факт накопления веществ с низкой и средней молекулярной массой только в моноядерных лейкоцитах.
3. При оценке индуцированного окисления белков не указано время экспозиции пробы с реактивом Фентона.
4. Вряд ли по характеру спектра поглощения сложных смесей, полученных из биологического материала, можно определенно говорить об изменении концентрации конкретных низкомолекулярных веществ (т.н. метаболитов пуриновых нуклеотидов, стр. 93, 95), т.к. максимумы поглощения разных веществ в многокомпонентных смесях перекрываются. Подобные сдвиги всего лишь дают основания для соответствующих предположений!

Вместе с тем, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой положительной оценки результатов проведенного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ соискателя на вопрос о том, с чем может быть связано повышение активности катепсина В в крови (стр.63)? Ведь это внутриклеточный фермент. Речь идет о распаде клеток? Если «да», то клеток каких тканей и что является его причиной?

Заключение

Диссертационная работа Енгальчевой Марии Германовны «Активность цистеиновых катепсинов и уровень карбонилированных белков при болезни Альцгеймера и деменции сосудистого генеза» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с оценкой активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в плазме крови и лейкоцитах периферической крови во взаимосвязи с уровнем карбонилирования белков и степенью выраженности эндогенной интоксикации при болезни Альцгеймера, а также деменции сосудистого генеза.

По объему, степени достоверности результатов исследования, научной новизне, изложению и оформлению диссертация в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель Енгальчева Мария Германовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (03.01.04 – Биохимия), профессор

«10» сентября 2021 г.

 Давыдов Вадим Вячеславович

Контактная информация:

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: 8 (985) 044-63-02

E-mail: vaddavydov@mail.ru

Подпись профессора Давыдова В.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

к.м.н., доцент



О.М. Демина