

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научной работе
ФГАОУ ВО ФНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор биологических наук, профессор, профессор РАН




Д.В. Ребриков

«25» января 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Звягиной Валентины Ивановны «Роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального дефицита NO (II) и гипергомоцистеинемии», представленной в диссертационный совет 21.2.060.02 при ФГБОУ ВО Рязанского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова (РязГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы

Митохондрии участвуют в контроле клеточного метаболизма с помощью различных механизмов. L-карнитин является одним из важных компонентов, необходимым для поддержания нормального функционирования митохондрий. К основным функциям L-карнитина принято относить транспорт остатков жирных кислот внутрь митохондрий. Подавляющей интерес к исследованиям карнитина, говорит о том, что изучение данного вещества будет продолжено в ближайшем будущем. Так, относительно недавно установлено, что L-карнитин способен

предупреждать развитие митохондриальной дисфункции, ассоциированной с оксидативным стрессом, вызванным различными повреждающими агентами, однако, механизмы этого остаются не изученными. Также в последние годы появились экспериментальные работы, демонстрирующие взаимосвязь между нарушением NO-сигнализации и развитием митохондриальной дисфункции в условиях изменения гомеостаза карнитина, но данные результаты требуют дальнейшего изучения с целью уточнения роли L-карнитина в функционировании митохондрий и перспектив целенаправленного его использования в фармакотерапии заболеваний.

Таким образом, цель работы - оценить роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального изменения синтеза NO.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Автором в комплексном экспериментальном исследовании оценена роль карнитина в условиях дефицита генерации NO(II), индуцированного применением ингибитора NO-синтаз - L-NAME в дозах 25 и 200 мг/кг и показано, что тяжелая форма гипергомоцистеинемии также сопровождается снижением уровня метаболитов NO в сыворотке крови, цитоплазме клеток и митохондриях сердца, печени и головки эпидидимиса.

При этом впервые обнаружено, что в экспериментальных моделях, сопровождающихся дефицитом NO, наблюдается снижение общего и свободного карнитина в сыворотке крови и цитоплазме клеток всех исследуемых органов. При тяжелой форме гипергомоцистеинемии происходит значительное снижение уровня общего, свободного и связанного карнитина во всех исследуемых фракциях и органах.

Показано, что экзогенный L-карнитин уменьшает дефицит синтеза NO как при совместном введении с L-NAME, так и на фоне моделируемой гипергомоцистеинемии во всех исследуемых фракциях и органах, за исключением хвостовой части эпидидимиса.

Важным и интересным является тот факт, что введение L-карнитина на фоне гипергомоцистеинемии способствовало менее выраженному повышению уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

Новыми результатами являются полученные автором данные о том, что назначение L-карнитина в условиях экспериментального L-NAME-опосредованного дефицита NO приводит к снижению уровня молочной кислоты в цитоплазме клеток отдельных органов и повышению ее содержания в митохондриальной фракции данных органов. L-карнитин способствует повышению концентрации лактата также в митохондриях головки эпидидимиса и в условиях гипергомоцистеинемии.

Также между содержанием общего карнитина и метаболитов NO в митохондриях гомогенатов сердца, печени и головки эпидидимиса обнаружена сильная положительная связь, что дополняет существующие представления о связи между балансом карнитина и NO-опосредованной регуляцией митохондрий.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Выявленные в процессе данного исследования результаты расширяют фундаментальные знания о биологической роли L-карнитина в условиях сниженной генерации NO, индуцированной применением конкурентного ингибитора NO-синтаз - L-NAME и гипергомоцистеинемией, вызванной метиониновой нагрузкой. Установлена способность L-карнитина снижать степень выраженности гипергомоцистеинемии, повышать содержание метаболитов NO и повышать резервно-адаптационный потенциал окислительно-модифицированных белков.

Также хотелось отметить, что продемонстрированное в диссертационной работе повышение уровня метаболитов NO (II) под воздействием карнитина хлорида открывает перспективное направление изучения взаимосвязи между NO-сигнализацией и карнитиновым гомеостазом с дальнейшим возможным определением активности ферментов транспорта карнитина. Данные результаты могут быть использованы для разработки новых подходов терапевтической коррекции различных патологических состояний.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования. Звягиной В.И. самостоятельно проведен анализ литературных источников по данной тематике, сформулирована тема исследования, определены ее цель и задачи. Автором разработан дизайн исследования и методы его проведения, выполнена экспериментальная часть работы, проведены статистический анализ и интерпретация полученных данных, подготовка публикаций по теме диссертационной работы, написание всех глав диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, проведенных в исследовании

Результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Звягиной Валентины Ивановны, имеют важное научно-практическое значение. Выявленная в работе положительная взаимосвязь между содержанием общего карнитина и метаболитов NO в митохондриях исследуемых органов позволяет рассматривать карнитина хлорид в качестве потенциального терапевтического средства, улучшающего функциональный статус митохондрий при состояниях, связанных с нарушением генерации NO, о чем свидетельствует внедрение, полученных в исследовании данных, в разработку биологически активной добавки «Карнитенок», выпускаемой ЗАО «ЭКОлаб».

Научная и практическая значимость исследования подчеркивается использованием результатов диссертационной работы Звягиной В.И. в работе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница».

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в программах высшего профессионального образования по дисциплине «Биохимия», при изучении тем: «Витамины», «Обмен липидов» и «Обмен белков и аминокислот».

Публикации материалов и результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 40 печатных работ, из них 14 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (в том числе 7 – в изданиях, цитируемых в системах Scopus и Web of Science).

Оценка содержания работы, ее завершенность

Диссертационная работа Звягиной В.И. имеет традиционную структуру, соответствующую требованиям действующих нормативных документов. Диссертация включает следующие разделы: введение, 3 главы основной части (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (364 источника, в том числе 330 зарубежных).

Введение диссертации содержит обоснование актуальности темы исследования с характеристикой степени ее разработанности, формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны, теоретической и практической значимости работы. Здесь же формулируются основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения о внедрении результатов работы и их апробации, личном вкладе соискателя.

В первой главе проанализированы возможные пути ответа митохондрий на возникающий в организме стресс, в первую очередь окислительный, подробно описано формирование АФК, в том числе NO и их роль в функционировании митохондрий. Автором тщательно проанализированы имеющиеся данные о роли карнитина для организма животных и человека.

Во второй главе приводится описание методов получения биологических материалов и используемых для анализа биохимических методов, что делает работу особо ценной с точки зрения воспроизводимости методов по схожей тематике. Также в главе 2 дается описание, проводимых автором, методов статистической обработки данных.

В третьей главе изложены собственные результаты и их обсуждение.

Структура главы составлена в полном соответствии с порядком постановки и формулировки задач. Следует отметить, что в данной главе проведен достаточно глубокий научный анализ экспериментальных данных, на основе которого диссертант предложил убедительные объяснения установленных фактов. Восприятие большого объема данных облегчается их качественным отражением в графическом материале. Все результаты исследования обработаны с помощью современных статистических методов.

Заключение содержит изложение основных итогов выполненного исследования и завершается описанием перспектив исследования и дальнейшей разработки темы. Выводы соответствуют задачам и логически вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации отличаются конкретикой и содержательностью.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения.

В качестве замечаний по оформлению можно указать достаточно небольшой шрифт в некоторых рисунках, имеются стилистические погрешности в тексте.

1. В списке процитированной литературы нет ссылок на публикации 2023 г, хотя тематика диссертационной работы является весьма актуальной и активно исследуется различными научными коллективами (например, Aquaculture Reports Volume 29, April 2023, 101524; Obesity Research & Clinical Practice Volume 17, Issue 5, September–October 2023, Pages 378-382).

2. Т.к. митохондрии являются одним из основных объектов экспериментального исследования, необходимо более подробное описание выделения митохондриальных фракций (раздел 2.3.2. диссертационной работы).

3. В соответствии с современной номенклатурой классов химических соединений используется термин «пероксид водорода», а не «перекись водорода» (стр. 30, 34 диссертационной работы).

Высказанные замечания не ставят под сомнения полученные результаты и сформулированные выводы, и таким образом, не влияют на научно-практическую значимость работы.

Заключение

Диссертация «Роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального дефицита NO (II) и гипергомоцистеинемии» Звягиной Валентины Ивановны, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является самостоятельным законченным трудом, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, а именно, исследована роль L-карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального изменения синтеза NO и повышенного содержания гомоцистеина, изучены механизмы изменения митохондриальной активности, разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, касающееся протективной роли L-карнитина, способствующей поддержанию уровня метаболитов NO в условиях модели L-NAME-опосредованного дефицита NO и гипергомоцистеинемии, а также снижению содержания гомоцистеина в модели гипергомоцистеинемии, вызванной метиониновой нагрузкой. Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Звягина Валентина Ивановна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертацию составлен доктором биологических наук, профессором, профессором кафедры биохимии медико-биологического

факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации В.В. Шумянцевой, обсужден и утвержден на заседании кафедры биохимии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «24» января 2024 года, протокол № 1.

Председатель кафедрального заседания:
Профессор кафедры биохимии медико-биологического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, доктор биологических
наук, профессор

Виктория Васильевна Шумянцева



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Телефон: +7 (495) 434-14-22
Электронная почта: rsmu@rsmu.ru