

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Котовой Юлии Александровны на диссертационную работу Звягиной Валентины Ивановны «Роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального дефицита NO (II) и гипергомоцистеинемии», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.060.02 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

### Актуальность исследования

Диссертационное исследование Звягиной Валентины Ивановны посвящено изучению функционирования митохондрий в условиях экспериментального нарушения генерации оксида азота и гипергомоцистеинемии.

Решающее значение для формирования компенсаторно-приспособительных реакций организма к неблагоприятным воздействиям принадлежит системе карнитина, включающей свободный карнитин, его ацилы, ферменты транспорта. Широкий спектр биологического действия карнитина и его роль в биохимических процессах, определяют вовлеченность системы карнитина в патогенез ряда заболеваний, в том числе и патологии сердца, печени различного генеза, при которых карнитин участвует в процессах воспаления, регенерации, апоптоза, формировании иммунного ответа.

Важно отметить, что нарушение баланса карнитина может приводить к снижению NO-сигнализации и развитию эндотелиальной дисфункции. Исследование этой связи имеет большое значение для уточнения функциональной роли карнитина, его взаимодействия с оксидом азота (II) при различных

патологических состояниях и перспектив целенаправленного использования карнитина в фармакотерапии заболеваний.

Таким образом, выбранное автором диссертации направление исследования является, несомненно, актуальным.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку несмотря на отдельные работы, в которых описано нарушение NO-сигнализации и возникновение эндотелиальной дисфункции при изменении гомеостаза карнитина, механизмы этих процессов остаются неизвестными.

Автором исследования обнаружено, что карнитин способствует повышению уровня лактата в митохондриях некоторых органов, что несколько меняет имеющееся мнение о лактате как тупиковом пути метаболизма.

Стоит отметить, что в работе Звягиной В.И. впервые выявлено снижение содержания общего, свободного и связанного карнитина при тяжелой форме гипергомоцистеинемии.

Показано, что назначение карнитина хлорида приводит к росту концентрации метаболитов NO в исследуемых фракциях и органах в условиях выполняемых экспериментальных моделей.

Выявлена зависимость между уровнем NO и содержанием общего и связанного карнитина, между фракциями карнитина и гомоцистеина, а также уровнем карнитина и продуктов окисления белков.

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

Подробный анализ отечественной и зарубежной литературы позволил диссертанту получить объективное представление по исследуемой проблеме, а также сформулировать цель и определить задачи исследования.

Для достижения цели и решения поставленных задач был использован широкий спектр современных биохимических методов: дифференциальное

центрифугирование, спектрофотометрия, фотоколориметрия, иммуноферментный анализ.

Исследование выполнено на достаточном количестве лабораторных животных - крыс линии Wistar. Серии сформированы адекватно поставленным задачам.

В работе использованы современные методы статистического анализа. По итогам диссертационной работы сформулированы выводы, которые соответствуют задачам исследования и отражают материалы диссертационного исследования.

Автором также обоснованы практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 14 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, из которых 7 – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

### **Практическая и научная значимость полученных результатов**

В ходе изучения защитного действия карнитина установлена его способность снижать степень выраженности гипергомоцистеинемии, повышать содержание метаболитов NO и снижать окислительную модификацию белков. Эти данные расширяют понимание биологической роли карнитина и могут быть применены для разработки новых подходов терапевтической коррекции различных патологических состояний.

Основные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и используются при обучении студентов на кафедре биохимии ФГБОУ ВО «РязГМУ Минздрава России, а также используются в работе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Государственного бюджетного учреждения

Рязанской области «Областная клиническая больница», а также внедрены в производство ЗАО «ЭКОлаб».

### **Общая характеристика рецензируемой диссертационной работы, ее завершенность**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. Список литературы содержит 364 источника, из них отечественных – 34, зарубежных - 330, что указывает на использование автором современных данных. Объем работы составляет 270 страниц машинописного текста. Диссертация качественно иллюстрирована 78 рисунками и 35 таблицами.

Во введении достаточно полно отражены: актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, которые вполне соответствуют положениям, выносимыми на защиту.

В первой главе (обзоре литературы) изложены современные представления о регуляции метаболизма митохондрий, в том числе при окислительном стрессе. Структурированы имеющиеся на сегодняшний день данные о значении NO функционирования митохондрий. Также представлены данные о свойствах и роли карнитина. Достоинствами обзора является его четкое структурирование, логическая последовательность и ясность изложения.

Глава 2 (материалы и методы исследования) посвящена описанию методологии, характеристике объекта и используемым методам исследования. В ней подробно описываются биохимические методы, применение которых позволило диссертанту адекватно подойти к решению поставленных задач, а также описаны методы статистического анализа данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований соискателя и их обсуждение. Данная глава занимает существенную часть общего объема диссертации, причём этот материал хорошо структурирован. Содержание разделов соответствует их названию. Последовательность изложения полученных

результатов аналогична порядку поставленных задач исследования.

Следует отметить, что в главе «Результаты исследований и их обсуждение» 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.

Выводы диссертации грамотно сформулированы, хорошо аргументированы и отвечают поставленным задачам.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о работе.

### **Замечания**

В целом работа заслуживает положительной оценки. Возникшие при анализе настоящей работы замечания касаются изложения и оформления материала и не носят принципиального характера.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. В рамках работы интенсивность окислительного стресса оценивалась путем комплексной оценки, включая резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков. Как этот показатель помог охарактеризовать изменения функций митохондрий в рамках исследуемых экспериментальных моделей?
2. В ходе исследования установлено, что протективное действие L-карнитина в условиях метиониновой нагрузки связано со снижением тяжести гипергомоцистеинемии. Можно ли предположить, что это результат

специфического влияния L-карнитина на обмен метионина или, возможно, это универсальный эффект, который может быть обусловлен возможностью L-карнитина связывать и способствовать транспорту ряда низкомолекулярных соединений?

3. Какие заболевания сопровождаются повышением уровня гомоцистеина и насколько, в связи с этим актуально изучение моделей гипергомоцистеинемии и способов ее коррекции в эксперименте в настоящее время?
4. Встречалось ли в литературных источниках подтверждения феномена повышения уровня лактата в митохондриях в условиях введения карнитина хлорида, как эти данные можно использовать в клинических целях?


### **Заключение**


Диссертация «Роль карнитина в функционировании митохондрий в условиях экспериментального дефицита NO (II) и гипергомоцистеинемии» Звягиной Валентины Ивановны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия является завершенной научно-квалификационной работой, на основании которой сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Использование экспериментальных моделей, ассоциированных с нарушением генерации NO (II) и гипергомоцистеинемией, позволяет оценить роль карнитина и карнитин-зависимых процессов в патогенезе различных заболеваний и изучить молекулярные механизмы нарушений обмена карнитина.

По актуальности решенной проблемы, объему исследованного материала, научной новизне, практической и теоретической значимости диссертационная работа соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора наук, а ее автор Звягина Валентина Ивановна заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент  Котова Юлия Александровна

Подпись д.м.н., доцента Котовой Ю.А. заверяю  
Ученый секретарь Ученого совета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент  Титова Л. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 394036 г.Воронеж, ул. Студенческая, д.10  
Тел.: +7(473) 259-89-90;  
e-mail: mail@vrngmu.ru