

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Копаевой Марины Юрьевны «Экспериментальное исследование эффектов лактоферрина при радиационном и нейротоксическом воздействиях», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### **Актуальность исследования**

Современное развитие промышленности связано с активным использованием радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения. Актуальность темы связана также с переходом от орбитальных околоземных полётов к полётам на Луну и Марс, увеличением продолжительности пребывания в космосе на существующих орбитальных станциях и в открытом космосе. Кроме того, у пациентов, проходящих лучевую терапию, могут развиваться побочные эффекты, включая подавление иммунитета и изменение состава крови. В результате воздействия ионизирующих излучений нарушается нормальное течение биохимических процессов. В этой связи вопросы поиска эффективных средств защиты организма от ионизирующего излучения и разработка терапии последствий облучения являются весьма актуальными.

Поиск рациональной и эффективной терапии нейродегенеративных заболеваний с помощью моделирования их симптомов путем нейротоксического воздействия – традиционный подход к решению этой проблемы. Интерес к ней обусловлен перспективами обнаружения способов увеличения пластичности зрелого мозга, что особенно важно в условиях патологии нервной системы.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Марины Юрьевны Копаевой, посвященной выявлению эффектов человеческого лактоферрина в норме и в условиях экспериментальной патологии у мышей при воздействии гамма-излучения, при моделировании гибели нейронов *in vivo*, а также в условиях стимуляции нейронов *in vitro*, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов**

В данной работе впервые было доказано существенное влияние лактоферрина человека на выживаемость и продолжительность жизни мышей, облученных

сублетальной дозой, в течение эксперимента. Выявлено его положительное полисистемное действие и позитивное влияние на общий гомеостаз.

Впервые исследовано влияние лактоферрина человека при его двукратном введении на поведение мышей и экспрессию тирозингидроксилазы (ТГ) в nigrostriatной системе мозга животных через 28 дней после индукции и на динамику изменения количества ТГ+ волокон в стриатуме и количества ТГ+ нейронов в черной субстанции в модели МФТП-индуцированной гибели нейронов. Показано, что введение лактоферрина человека способствовало восстановлению функциональной активности ТГ+ клеток nigrostriatной системы после острого воздействия нейротоксина.

Автору удалось впервые детектировать с помощью флуоресцентного иммуногистохимического анализа экзогенный лактоферрин человека и обнаружить высокоспецифичные сайты связывания белка в ядрах нейронов, астроцитов и клеток микроглии в мозге мыши.

В работе получены приоритетные данные о влиянии лактоферрина человека на экспрессию транскрипционного фактора c-Fos в гиппокампальных культурах клеток мозга мышей после химической стимуляции, выявлена его способность усиливать экспрессию этого транскрипционного фактора, показана колокализация экзогенного лактоферрина человека с белком c-Fos после стимуляции хлористым калием.

Полученные в диссертационном исследовании результаты имеют большое теоретическое и практическое значение и могут быть использованы для профилактики и лечения осложнений при профессиональном облучении космонавтов и персонала радиационно-опасных объектов, а также для снижения побочных эффектов лучевой терапии.

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

Набор и уровень использованных методов впечатляет. И работе использовались гематологические, гистологические, иммунохимические, иммунофлюоресцентные, молекулярно-генетические и поведенческие методы исследований.

Использованные методы исследования, грамотная статистическая обработка полученных данных подтверждают обоснованность и достоверность научных положений диссертации. Выводы логично сформулированы и полностью основаны на полученных автором результатах. Поставленные задачи соответствуют намеченной цели

и были успешно решены диссертантом в ходе выполненных исследований. Личное участие автора не вызывает сомнений.

Результаты исследования отражены в 12 опубликованных научных работах, 5 из которых представляют собой статьи в рецензируемых научных журналах из актуального «Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» и приравненных к ним изданий, докладывались и обсуждались на международных и российских конференциях.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Копаевой М.Ю. построена по традиционному принципу, изложена на 140 страницах, включает 2 таблицы и 38 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, выводов и списка цитированной литературы, содержащего 30 отечественных и 218 иностранных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы диссертационной работы, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость выполненной работы, указывает основные положения, выносимые на защиту и сведения об апробации результатов исследования.

Следует, прежде всего, отметить хорошую теоретическую подготовку соискателя, о чем свидетельствует глава «Обзор литературы». В обзоре достаточно подробно изложено состояние проблемы и отчетливо вырисовываются цель и задачи собственных исследований соискателя. Таким образом, обзор литературы обладает системностью и дает представление об осведомленности автора в исследуемой области. Можно заметить, что обзор, пожалуй, написан даже излишне подробно, занимая около трети диссертации и содержит ряд достаточно общих положений, что, конечно, не является недостатком работы.

Глава, посвященная материалам и методам, содержит детальное описание объектов и методик исследования, а также использованных в работе материалов и оборудования. Структура исследования описана понятно и хорошо проиллюстрирована схемами дизайна экспериментов, что облегчает понимание полученных данных. Все перечисленные методы адекватны поставленной цели и решаемым задачам. Статистическая обработка результатов осуществлена на весьма высоком уровне.

Описание собственных исследований разбито на главы, в которых представлены и обсуждаются результаты проведенных экспериментов на каждом этапе работы. Данные разделы подтверждают полноту проведенного исследования, правомерность методических решений и успешность реализации поставленных задач.

Завершают работу разделы «Заключение» и «Выводы», которые логично вытекают из материалов диссертации, далее приводится список сокращений и список используемой литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, четко структурирована и очень хорошо проиллюстрирована. Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертационная работа и автореферат написаны в соответствии с требованиями Национального стандарта «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

#### **Замечания по диссертации**

Несмотря на общую весьма высокую оценку работы, возникает несколько вопросов и замечаний, не носящих принципиального характера.

Прежде всего, возникает вопрос: чем обусловлен выбор сублетальной дозы облучения?

Далее, почему были выбраны столь отдаленные сроки исследования мышей в «открытом поле» и учитывалось ли угашение активности при использовании одних и тех же животных?

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Копяевой Марины Юрьевны на тему «Экспериментальное исследование эффектов лактоферрина при радиационном и нейротоксическом воздействиях», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной, выполненной с использованием современных методов, научно-квалификационной работой, направленной на решение научной задачи исследования роли лактоферрина в реализации защитных и компенсаторных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Копаевой М.Ю. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук (пункты №9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 с последующими редакциями, а ее автор, Копаева Марина Юрьевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук Штемберг Андрей Сергеевич, заведующий отделом космической радиобиологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»

Адрес (организации): 123007 Москва, Хорошевское шоссе д. 76 а.

Телефон (организации): +7(499)195-15-73

E-mail (организации) post@imbp.ru

Подпись (личная)



Личный тел. +7(916)751-17-62

Личный e-mail: andrei\_shtemberg@mail.ru

Подпись д.б.н. Штемберга А.С.заверяю:

Ученый секретарь

ГНЦ РФ – ИМБП РАН,

д.б.н. М.А.Левинских

Дата 25.10.2022 г.

