

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

член-корр. РАН

доктор биологических наук

Ю.В. Вахитов Ю.В. Вахитова

« 24 » октября 2022 г



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» 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 темы диссертационной работы

Известно, что полифункциональный белок лактоферрин участвует во многих физиологических процессах, осуществляет свою активность в отношении широкого спектра патогенных для человека микроорганизмов, модулирует врожденную иммунную реакцию. В литературе есть данные о положительных эффектах этого белка при радиационных поражениях и нейродегенеративных заболеваниях.

Однако до сих пор не было известно, какие именно клетки являются таргетными для человеческого лактоферрина в мозге, какие механизмы опосредуют эффекты этого вещества в условиях патологии, без чего сложно приблизиться к применению исследуемого белка в качестве терапевтического препарата при радиационных поражениях и при лечении нейродегенеративных заболеваний. Решению этого актуального и важного для современной патофизиологии вопроса и посвящена диссертационная работа Копаевой М.Ю.

Научная новизна полученных результатов

Автором диссертационной работы впервые проанализированы эффекты лактоферрина человека на интегральные и системные показатели состояния организма мышей после тотального острого гамма-облучения в дозе 7,5 Гр, убедительно продемонстрировано его положительное действие на разных уровнях. Особый интерес представляет выявленное в

работе значительное увеличение выживаемости и продолжительности жизни облученных мышей в течение эксперимента после введения исследуемого белка.

Автором впервые исследовано влияние двукратного введения человеческого лактоферрина на поведение мышей и экспрессию тирозингидроксилазы в нигростриатной системе мозга животных в отдаленные сроки и на динамику количества тирозингидроксилаза-позитивных волокон в стриатуме и количества тирозингидроксилаза-позитивных нейронов в черной субстанции в разные сроки при МФТП-индуцированной гибели нейронов.

С точки зрения прояснения механизмов действия лактоферрина весьма перспективным представляется обнаружение высокоспецифичных сайтов связывания белка в ядрах нейронов, астроцитов и клеток микроглии в мозге мыши. Кроме того, автором получены оригинальные данные о влиянии исследуемого белка на экспрессию транскрипционного фактора c-Fos в гиппокампальных культурах клеток мозга мышей после стимуляции, выявлена его способность усиливать экспрессию этого транскрипционного фактора, показана колокализация экзогенного лактоферрина человека с белком c-Fos после стимуляции.

Научно-практическая ценность полученных автором результатов

Полученные автором в работе данные вносят вклад в формирование современных представлений об участии лактоферрина в защитных и компенсаторных механизмах при различных воздействиях. Результаты исследования важны не только с фундаментальной точки зрения, но также имеют большое практическое значение. Полученные в работе данные могут найти приложение в разработке препарата для лечения нейродегенеративных заболеваний человека. Следует отметить, что автором исследованы различные пути транспорта белка в мозг. На основе этих фундаментальных исследований возможна разработка препаратов для профилактики и лечения осложнений при профессиональном облучении, а также для снижения побочных эффектов лучевой терапии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и заключений

В диссертационной работе автор использует современные методы, включая поведенческие, биофизические, гистологические и клеточные. Методы полностью адекватны поставленным в работе задачам. Результаты экспериментов тщательно документированы, присутствует иллюстративный материал, который свидетельствует о высоком качестве

экспериментальных данных. Обработка и оценка результатов в диссертационной работе проведены корректно и не вызывают возражений. При обсуждении результатов был использован обширный список как современных, так и классических работ по изучаемой проблеме.

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.

Большой объем экспериментального материала, современный уровень исследований и анализа результатов, апробация работы на достаточном числе отечественных и международных конференций подтверждает достоверность научных положений и выводов диссертации.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа Копяевой 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» отражена актуальность и краткий обзор проблемы, обоснованы цель и задачи работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» представляет собой общую характеристику и анализ современных представлений по изучаемой проблеме.

Обзор написан хорошим литературным языком, описаны данные большого количества современных исследований по изучаемой проблеме. Обзор литературы демонстрирует хорошее знание автором современного состояния исследований в области свойств лактоферрина, действия ионизирующего излучения на организм, использования нейронов как объект воздействия нейротоксинов. Данная часть работы позволила автору не только охарактеризовать проблему, но и логически обосновать цели и задачи исследования.

В главе «Материалы и методы» описаны методы исследования и способы статистического анализа данных, используемые в работе. Подробно и квалифицированно описаны протоколы исследований. Корректность и адекватность экспериментальных методов и моделей сомнений не вызывает.

Главы «Результаты» и «Заключение» представляют собой значительную часть диссертационной работы. В главе «Заключение» полученные результаты сопоставлены с данными других исследователей.

Автором сделано 4 вывода, которые логично вытекают из результатов и полностью соответствуют целям и задачам, сформулированным в работе.

В автореферате и опубликованных работах полностью отражены основные положения и содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов данной работы

Полученные в работе результаты могут быть использованы в разработке новых препаратов для минимизации радиационно-индуцированных повреждений и лечения заболеваний, сопровождающихся нейродегенерацией. Экспериментальные данные, приведенные в диссертации, могут быть использованы в научных учреждениях и коллективах, занимающихся изучением биологических эффектов радиации, моделированием нейродегенеративной патологии, а также в учебном процессе при чтении курсов лекций по патофизиологии.

Диссертационная работа написана литературным научным языком и не вызывает принципиальных замечаний и возражений по форме, способу изложения или содержанию работы.

После прочтения интересной диссертационной работы возникает вопрос – Какие перспективы дальнейшего развития выполненной работы? Как автор видит продолжение своего исследования?

Вопрос носит уточняющий характер и не снижают общую положительную оценку работы, а также не влияют на обоснованность положений диссертации, выносимых на защиту.

Заключение

Таким образом, диссертация Копасевой 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 в области исследования 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 изменениями и дополнениями от 21.04.2016 г. № 335; 2.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 28.08.2017 г. № 1024; 1.10.2018 г. № 1168; 26.05.2020г. №751), а ее автор, Копаева Марина Юрьевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании лабораторий психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № 22-5 от «24» октября 2022 года.

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Доктор мед наук, профессор, заслуженный деятель науки

Татьяна Александровна Воронина

« 24 » _октября_ 2022 года

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
к.б.н.

« 24 » _октября_ 2022 года

Валентина Александровна Крайнева

Адрес ведущей организации:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (495) 151-18-81,
эл. почта: zakusovpharm@mail.ru