

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Институт экспериментальной
медицины» (г. Санкт-Петербург)

д.б.н., профессор РАН


А. В. Дмитриев
« 10 » сентября 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» о научно-практической
значимости диссертационного исследования Бурдина Дмитрия
Валерьевича «Физиологические и биохимические эффекты
сверхэкспрессии аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2»,
представленную в диссертационный совет Д 002.020.01 при Институте
физиологии им. И. П. Павлова РАН на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «физиология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Эндотелиальная дисфункция сопровождается нарушением баланса
выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосудов и рост
клеток. Исследования последних лет установили, что некоторые
показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском
сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких показателей является
уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме крови,
который является эндогенным ингибитором NO-синтаз. Опубликовано
более 800 экспериментальных и клинических исследований

показывающих тесную взаимосвязь повышенного уровня АДМА с возникновением сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, изучение метаболизма АДМА и физиологической роли данного вещества в механизмах развития сердечно-сосудистых патологий является одним из приоритетных направлений исследований в современной физиологии и биомедицине.

Диссертационное исследование Бурдина Д. В., посвящено исследованию одного из наименее изученных путей деградации АДМА с помощью митохондриального фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2 человека. В настоящее время показана исключительная роль данного фермента в катаболизме АДМА на модели нокаутных мышей. Тем не менее, существенная недостаточность данных о физиологической роли человеческой изоформы AGXT2 предполагает проведение дальнейших исследований. В этом плане использованная автором модель трансгенной сверхэкспрессии AGXT2 человека у мышей особенно своевременна и интересна.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научную новизну диссертационной работы определяют следующие результаты исследования, полученные лично соискателем.

В диссертационной работе впервые изучено влияние трансгенной сверхэкспрессии аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2 человека на метаболизм асимметричного диметиларгинина у мышей. Впервые показано, что повсеместная сверхэкспрессия AGXT2 приводит к снижению уровня АДМА в плазме крови на 20% и улучшению сосудистых ответов на ацетилхолин в модели изолированных колец аорты, при этом параметры кровяного давления не изменяются. Результаты, полученные автором, безусловно, указывают на наличие у AGXT2 важных

кардиопротекторных функций, которые еще предстоит изучать. Разработанная автором модель трансгенной сверхэкспрессии AGXT2 открывает возможности для дальнейших исследований AGXT2 в нормальных физиологических условиях и при генезе сосудистых нарушений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты, полученные диссертантом расширяют представления о физиологической значимости путей метаболизма АДМА. Исследования в данном направлении важны не только с фундаментальной, но и практической точки зрения, поскольку позволяют разрабатывать принципиально новые фармакологические подходы в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Характеристика содержания диссертационной работы

Диссертация Бурдина Д. В. написана в традиционном формате. *Обзор литературы* четко разбит на подразделы, имеющие отношение к дальнейшему изложению и дает исчерпывающее представление о современном состоянии знаний по выбранной теме. Впрочем, некоторые описания представляются излишне подробными. Раздел *Методы* описывает примененные автором схемы и техники экспериментов, адекватные поставленным задачам. Успешное сочетание физиологических, биохимических и молекулярно-биологических подходов позволяет автору полностью описать эффекты сверхэкспрессии AGXT2 человека у мышей. *Результаты* описаны подробно, данные грамотно обработаны и логично представлены, дано их исчерпывающее *Обсуждение*. *Заключение и Выводы* написаны ясно и однозначно трактуют достоверность полученных результатов. *Список литературы* составлен по требуемой форме, безошибочно и в полном соответствии с текстовыми ссылками.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения работы, ее содержание и выводы.

Обоснованность и достоверность развиваемых в работе положений

Выводы и результаты, полученные лично соискателем, обоснованы и достоверны, так как опираются на существующую теоретико-методологическую базу, а также результаты анализа обширного экспериментального материала. Достоверность полученных Бурдиным Д.В. научных результатов обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, четким определением темы, цели и задач исследования. Для выполнения поставленных задач с помощью молекулярно-биологических методов была создана трансгенная линия мышей hAGXT2. Применены адекватные современные физиологические, биохимические и молекулярно-биологические методы для ее характеристики, в частности:

- количественная ПЦР в реальном времени и Вестерн-блот (анализ экспрессии трансгена);
- иммуноцитохимия с оценкой иммунофлуоресценции на флуоресцентном микроскопе (локализация hAGXT2);
- жидкостная хроматография высокого разрешения-танDEM масс-спектрометрии (HPLC-MS/MS) (влияния трансгенной сверхэкспрессии hAGXT2 на метаболизм ADMA и SDMA);
- изометрический метод (эндотелиальная функция сосудов *ex vivo*)

Материалы диссертационного исследования прошли **апробацию** при публикации 3 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также были сформулированы в виде 5 тезисов докладов, опубликованных в сборниках международных симпозиумов и конференций, в частности: на VII Международном симпозиуме по асимметричному диметиларгинину (2014, Санкт-Петербург, Россия), Международных конференциях

американской ассоциации по сердечно-сосудистым заболеваниям и болезням периферических сосудов (АНА/PVD scientific sessions, 2014 год, Чикаго, США; 2015 год, Сан-Франциско, США).

Принципиальных замечаний к содержанию и выводам диссертационной работы Бурдина Д.В. у нас не имеется, но в плане дискуссии мы задаем соискателю следующие вопросы:

1. Исследование сосредоточено на изучении аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2 человека (AGXT2). Какие существуют другие изоформы данного фермента у человека и животных и что известно об их физиологической роли?

2. Вы производили сверхэкспрессию гена фермента человека в мышечной модели. Насколько распространен такой подход и какие проблемы в интерпретации результатов он накладывает?

Заключение

Диссертационное исследование Бурдина Дмитрия Валерьевича на тему: «Физиологические и биохимические эффекты сверхэкспрессии аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2» Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для российской науки и практики, а сама диссертационная работа является законченным научно-квалификационным исследованием.

По актуальности темы, методическому уровню объему полученных данных и их научно-практической значимости диссертация Бурдина Дмитрия Валерьевича «Физиологические и биохимические эффекты сверхэкспрессии аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2» целиком и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук согласно п. № 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного

Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв ведущей организации заслушан и утвержден на заседании отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 17 сентября 2018 г., № протокола 275.

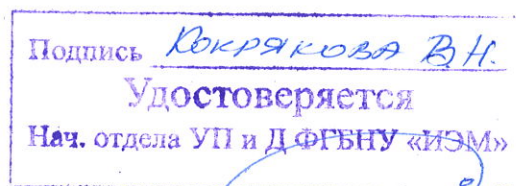
заведующий лабораторией общей патологии
отдела общей патологии и патологической
физиологии ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»
доктор биологических наук, профессор



Кокряков

В.Н. Кокряков

«17» сентября 2018 г.



Хазарова О.В.

Адрес: 197376, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12
Тел.: (812) 234-07-64