

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Коротковой Натальи Васильевны на тему: «Селектины в функциональном ответе эндотелия на нитрозативное повреждение», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.060.02, созданный на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Диссертационная работа Коротковой Натальи Васильевны посвящена изучению адгезивных молекул, экспрессируемых эндотелием (селектины Р и Е) и лейкоцитами (селектин L и общий для них лиганд PSGL-1), в условиях нитрозативного стресса. Работа затрагивает задачи по исследованию уровня изучаемых молекул, их лиганда, и ряда показателей, характеризующих систему оксида азота, у пациентов с венозной (острый венозный тромбоз и варикозное расширение вен) и артериальной (артериальный тромбоз и атеросклероз) патологией нижних конечностей. В диссертации также анализируются неизвестные ранее механизмы изменения уровня изучаемых белков в лизатах клеток HUVEC и гомогенатах моноядерных и полиморфноядерных лейкоцитов под влиянием пероксинитрита и S-нитрозоглутатиона. В целом работа имеет важное значение для развития биохимии и других смежных с ней фундаментальных дисциплин.

Научная новизна исследования не вызывает сомнения, поскольку несмотря на отдельные работы, посвящённые данной тематике, механизмы нарушения адгезивной функции эндотелия остаются недостаточно изученными.

Автором в ходе выполнения работы была определена цель диссертационного исследования, для её реализации было сформулировано 9 задач, решение которых было достигнуто с использованием высокотехнологичного оборудования и методик. Автор самостоятельно проводил культуральные работы, участвуя в выделении первичной линии эндотелиоцитов HUVEC, применяя в последующем современные методы: флюориметрический, иммуноцитохимический, иммуноферментный, вестерн-блот анализы.

Успешное решение в ходе выполнения диссертационной работы поставленных соискателем задач позволили реализовать цель исследования и сформулировать обоснованные выводы.

Впервые отмечено, что патология сосудов нижних конечностей сопровождается снижением уровня растворимых форм молекул межклеточной адгезии селектинов sP, sL, sE и повышением уровня универсального гликопротеинового лиганда PSGL-1, а также увеличением в разной степени концентрации показателей окислительного/нитрозилирующего стресса: стабильных метаболитов оксида азота (II), нитротирозина, пероксинитрита и окислительно модифицированных белков в сыворотке крови пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Новыми являются данные о том, что степень выраженности нитрозилирующего стресса выше у пациентов с артериальной патологией, нежели с венозной. Отмечена разница в снижении содержания селектина sP, повышении активности эндотелиальной NO синтазы, уровня гликопротеинового лиганда PSGL-1 и нитротирозина, которые в сыворотке крови пациентов с артериальной патологией оказались более выражены.

Культивирование клеток с пероксинитритом и S-нитрозоглутатионом позволило выяснить, что компоненты системы оксида азота влияют на уровень молекул межклеточной адгезии, что ведет к изменению адгезивной функции эндотелия.

Комплексный подход к решению поставленных в настоящей работе задач обеспечивается также широким использованием дополнительных расчетных показателей: многофакторный регрессионный анализ позволил выявить среди показателей нитрозилирующего стресса ведущий фактор, влияющий на уровень селектинов: это нитротирозин, индуцибельная и эндотелиальная синтаза оксида азота (II), стойкие метаболиты оксида азота.

Автору также удалось продемонстрировать особенности окислительного и нитрозативного статуса у пациентов с изучаемой патологией. Выявлено, что у

пациентов с артериальной патологией показатели нитрозативного стресса выше, нежели чем у пациентов с венозной патологией.

Структура автореферата диссертации полностью соответствует классическому плану его написания. Изложение материала полное, логически последовательное, и отражает основные результаты, полученные в исследовании.

Выводы диссертационного исследования Коротковой Н.В. обоснованы и четко сформулированы, полностью соответствуют задачам и логически вытекают из анализа результатов исследования.

По материалам исследования опубликовано 30 научных работ, полно отражающих основное содержание диссертации. Фрагменты диссертационного исследования были представлены на научно-практических конференциях, в том числе, международных.

Достоверность и надежность результатов диссертационной работы Коротковой Н.В. обеспечена выполнением достаточного объема исследований и применением адекватных методов статистической обработки данных, что позволяет корректно интерпретировать полученные результаты.

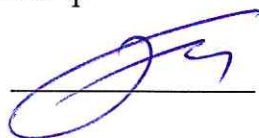
Представленные в работе данные позволяют установить взаимосвязь между селектинами P, E, L и биохимическими показателями нитрозативного стресса, и дополняют современные представления о влиянии последнего на адгезивную функцию эндотелия, выражающуюся в изменении относительного количества изучаемых белков.

Заключение

Таким образом, согласно автореферату, диссертация Коротковой Натальи Васильевны на тему «Селектины в функциональном ответе эндотелия на нитрозативное повреждение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема оценки растворимой в крови формы белков межклеточной адгезии селектинов sP, sE, sL в диагностике

венозной и артериальной сосудистой патологии нижних конечностей, и количественных изменений указанных белков в зависимости от нитрозативного повреждения, имеющей важное значение для биохимии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Короткова Наталья Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Заведующий кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Галимов Шамиль Нариманович

Подпись д.м.н., профессора Ш.Н. Галимова заверяю:

Начальник управления кадров



А.Г. Имельбаева

2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Тел.: 8 (347) 272-41-73, E-mail: sngalim@mail.ru