

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ЖАРОВОЙ Ольги Алексеевны «Метаболические и гормональные нарушения у крыс, иммунизированных фрагментами внеклеточных петель меланокортиновых и серотониновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 биохимия

В настоящее время в связи с ростом частоты заболевания ожирением и обусловленными им сдвигами обмена веществ, такими как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром и др., внимание исследователей стало привлекать углубленное изучение возможных нарушений в работе медиаторных систем, регулирующих пищевое поведение, энергетический обмен и чувствительность тканей к инсулину. Среди таких систем особая роль отводится серотониновой и меланокортиновой, биологическая активность которых реализуется через рецепторы, сопряженные с аденилатциклазной сигнальной системой. Именно это подтверждает несомненную актуальность диссертационной работы О.А.Жаровой.

При выполнении экспериментальной части работы автор диссертации использовала современные биохимические и молекулярно-биологические методы, адекватные цели и задачам работы, что позволило получить новые интересные результаты. Следует подчеркнуть, что О.А.Жаровой сделаны самостоятельные методические разработки. Так, диссертантом впервые путем многократной иммунизации крыс БСА-конъюгатами пептидов, соответствующих внеклеточным участкам МК<sub>3</sub>P, МК<sub>4</sub>P и С<sub>1В</sub>P, созданы длительные модели аутоиммунного ингибирования функциональной активности этих рецепторов. Кроме того, для оценки иммунного ответа диссертант разработала оригинальную методику непрямого иммуноферментного анализа с использованием плат с иммобилизованными на них пептидами.

Ценность и новизну результатов диссертационного исследования О.А.Жаровой, на наш взгляд, определяет следующее.

1. Впервые показано, что длительная иммунизация крыс МК<sub>4</sub>P- и МК<sub>3</sub>P-пептидами приводит к выраженным метаболическим и гормональным сдвигам: дислипидемии, нарушению толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, а также к снижению уровня тиреоидных гормонов.
2. Впервые установлено, что при длительной иммунизации крыс МК<sub>4</sub>P- и МК<sub>3</sub>P-пептидами происходят изменения функциональной активности гормоночувствительной аденилатциклазной сигнальной системы как в головном мозге, так и в периферических тканях – в миокарде, эпидидимальном жире, семенниках, щитовидной железе. Эти нарушения в работе АЦСС служат, по мнению автора, одними из ключевых причин выявленных метаболических и гормональных сдвигов у крыс, иммунизированных МК<sub>4</sub>P- и МК<sub>3</sub>P-пептидами.
3. В опытах на крысах, иммунизированных БСА-конъюгатом пептида 189–205 С<sub>1В</sub>P диссертант получила приоритетные результаты, доказывающие наличие функциональной взаимосвязи между тиреоидной системой и С<sub>1В</sub>-серотониновой системой.

Результаты диссертационной работы О.А.Жаровой и сделанные на их основе заключения имеют большое теоретическое значение, существенно расширяя имеющиеся представления о механизмах развития метаболических и гормональных

нарушений в результате длительного аутоиммунного подавления функций меланокортиновых (МК<sub>3</sub>Р и МК<sub>4</sub>Р) и серотониновых (СР-1В) рецепторов.

Определенную практическую ценность представляет обоснование необходимости проведения скрининга на антитела к рецепторам МК<sub>4</sub>Р, МК<sub>3</sub>Р и С<sub>1</sub>ВР пациентов с ожирением и другими метаболическими расстройствами, а также лиц, страдающих различными формами патологии тиреоидной системы для уточнения диагноза и разработки мер коррекции состояния.

Принципиальных замечаний по работе О.А.Жаровой нет. В порядке дискуссии хотелось бы обсудить вопрос о том, почему для иммунизации крыс был выбран N-концевой фрагмент меланокортинового рецептора 4 типа, но фрагмент третьей внеклеточной петли (т.е. центральная часть полипептидной цепи) – в случае рецептора 3 типа? Не с этим ли связана меньшая интенсивность иммунного ответа, обнаруженная в группе животных МЗР по сравнению с группой М4Р?

Выводы и заключения диссертации обоснованы полученным экспериментальным материалом. Основное содержание диссертационной работы достаточно полно отражено в 7 статьях в рецензируемых журналах из списков ВАК и в автореферате. Результаты диссертационной работы неоднократно обсуждалось на многочисленных конференциях и симпозиумах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

По актуальности темы, объему и новизне экспериментального материала, обоснованности выводов и заключений, их теоретической и практической значимости диссертация ЖАРОВОЙ Ольги Алексеевны «Метаболические и гормональные нарушения у крыс, иммунизированных фрагментами внеклеточных петель меланокортиновых и серотониновых рецепторов» полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям (п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в действующей редакции от 02.08.2016 г.), а её автор Жарова Ольга Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

«04» мая 2018 г.

Доктор биологических наук, профессор ЕЩЕНКО Н.Д.

Ещенко Наталья Дмитриевна -  
профессор кафедры биохимии Биологического факультета  
Санкт-Петербургского государственного Университета  
Адрес: 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб. 7-9  
Тел. (812)328-21-82  
e-mail – n.ezhenko@spbu.ru

Подпись *Н.Д. Ещенко*  
ЗАВЕРЯЮ  
Косарева Т.В.  
14.05.2018

*Документ подготовлен по инициативе работницы.*