

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Ермакова Евгения Александровича**
«Природные каталитические иммуноглобулины класса G при шизофрении»,
представленную к защите в диссертационный совет ИХБФМ.03.01 на базе ФГБУН

ИХБФМ СО РАН

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 - биохимия

Актуальность темы диссертационной работы

Шизофрения – тяжелое хроническое расстройство психики, встречающееся приблизительно у 1% людей. Считается, что шизофрения – это мультифакторное заболевание, и целый ряд внешних и внутренних факторов может привести к нарушению регуляции нейромедиаторов в центральной нервной системе человека, что и обуславливает клинические проявления этого расстройства. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения шизофрении, молекулярные механизмы патогенеза этого заболевания не вполне понятны. Входя в первую десятку причин инвалидности, шизофрения имеет высокую социальную и экономическую значимость. В связи с этим, изучение молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания является крайне важной задачей, поскольку позволяет лучше понимать причины развития шизофрении и, следовательно, обеспечивает разработку более эффективных средств терапии.

Известно, что при шизофрении обнаруживаются нарушения в гуморальном, и клеточном иммунитете, однако роль гуморального иммунитета исследована недостаточно. Известно лишь, что существует ассоциация между шизофренией и системным воспалением, сопровождающимся, в частности, повышением уровня про-воспалительных цитокинов; показана причинная связь интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Также у больных шизофренией обнаруживаются антитела против различных бактериальных и вирусных антигенов и аутоантитела к различным антигенам головного мозга. Вместе с тем, детальный анализ образующегося при шизофрении спектра иммуноглобулинов и их свойств не проводился. В связи с этим, тема диссертационной работы Ермакова Е.А., посвященной выявлению широкого спектра каталитических активностей у иммуноглобулинов класса G при шизофрении и изучению их ферментативных

свойств, несомненно является актуальной, поскольку полученные в ходе этой работы новые знания способствуют лучшему пониманию молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе впервые проанализирован широкий спектр каталитических активностей абзимов, циркулирующих в крови пациентов с шизофренией и впервые показано наличие пероксидазной, H_2O_2 -независимой оксидоредуктазной, каталазной, ДНКазной и РНКазной активностей, а также протеазной активности в отношении гистонов у сывороточных IgG при шизофрении. Также впервые обнаружена способность альфа-1 антитрипсина и апротинина ингибировать протеолитическую активность, что может свидетельствовать о наличии системы регуляции каталитической активности антител.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Продemonстрированное Ермаковым Е.А. широкое разнообразие каталитических активностей сывороточных иммуноглобулинов G при шизофрении свидетельствует не только о выраженных нарушениях гуморального звена иммунной системы при шизофрении, но и о некой общности молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания с таковыми при аутоиммунных заболеваниях. В целом, полученные результаты расширяют наши знания о неканонических функциях антител как у здоровых людей, так и пациентов с различными патологиями. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о возможной вовлеченности абзимов в защитные механизмы организма, а не только в механизмы патогенеза.

Новые знания, приобретенные исследовательским сообществом в результате работы соискателя, могут быть использованы для более точного определения статуса конкретного больного, что, в свою очередь, улучшит персонализированный подход к лечению пациентов с шизофренией и улучшит качество их жизни.

Общая характеристика диссертационной работы

Текст диссертации Ермакова Е.А. изложен на 164 страницах, включая список использованной литературы, и, кроме того, содержит Приложение, содержащие шесть рисунков и две таблицы.

Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы и Список использованной литературы, который содержит библиографические данные о 442 публикациях отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и одиннадцатью таблицами.

Введение содержит все необходимые разделы: «Актуальность темы исследования», «Цель и задачи исследования», «Научная новизна и практическая значимость работы», «Методология и методы исследования», «Положения, выносимые на защиту» «Публикации и апробация работы», «Вклад автора». Все разделы написаны корректно и соответствуют тому, что изложено в основных главах диссертации.

Глава «Обзор литературы» включает два больших раздела, один из которых назван «Биологические основы шизофрении», а второй – «Каталитические антитела – абзимы». В первом разделе весьма подробно описаны известные к настоящему времени факторы, способствующие развитию шизофрении, а также то, что известно о механизмах, приводящих к формированию нейротрансмитторных нарушений в ответ на конкретный фактор. Также перечислены немногочисленные данные об иммунологических нарушениях, ассоциированных с шизофренией.

Второй раздел в «Обзоре литературы» посвящен описанию каталитических антител, начиная с их открытия и механизмов образования в организме и заканчивая перспективами их применения в медицине и биотехнологии. Следует отметить, что соискатель специально собрал данные об обнаруженных каталитических активностях антител при заболеваниях центральной нервной системы. Важно, что в конце «Обзора литературы» имеется Заключение, суммирующее описанные факты и объясняющее постановку цели исследования.

В главе «Материалы и методы» приведено описание всех подходов и методов, использованных соискателем в работе. Важно отметить разнообразие и широту использованных биохимических и иммунологических методов (классических и современных), а также четкое и детальное описание самих методик. Также в этой главе дано описание выборки пациентов, чьи образцы были

использованы для выполнения представленной диссертационной работы, и способ получения клинического материала от пациентов и доноров.

Глава «Результаты и их обсуждение» представлен ход работы по выделению фракций сывороточных IgG из крови пациентов с шизофренией и здоровых доноров, анализу выделенных фракций от пациентов методом MALDI масс-спектрометрии и последовательной проверки полученных фракций IgG на наличие большинства из имеющихся каталитических активностей. Важно отметить, что не все из исследованных каталитических активностей были выявлены у сывороточных IgG пациентов с шизофренией. Так, олигосахарид-гидролизующая и АТФ-гидролизующая активности обнаружены не были. Практически все подглавки в главе «Результаты и их обсуждение» содержат анализ в контексте известных данных; в конце всех подглавок есть небольшое заключение.

В главе «Заключение» суммированы все полученные автором результаты, а также вытекающая из них значимость результатов и возможные направления будущих исследований. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, они закономерно вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и обоснованы.

Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы семь статей в научных журналах, все с первым авторством соискателя; из них пять статей опубликованы в журналах первого квартиля. Также результаты представлены в главе монографии, многократно представлялись на международных и российских конференциях.

Диссертация написана ясно и логично, хорошим научным языком; она аккуратно оформлена, содержит все необходимые рисунки и таблицы, иллюстрирующие полученные результаты.

Замечания к диссертационной работе

Замечания к данной работе в основном имеют дискуссионный или технический характер.

1. Первый вывод сформулирован в общем виде (отсутствует даже перечисление выявленных каталитических активностей) и слишком категорично в плане утверждения о том, что «Во всех случаях IgG обладают высокой каталитической активностью по сравнению со здоровыми донорами.

2. Дискуссионное замечание. Не ясно, является ли доказательным уровень превышения в 1,3 и 1,2 раза соответственно пероксидазной и H_2O_2 -независимой оксидоредуктазной активностей у пациентов с шизофренией по сравнению с этими активностями у здоровых.
3. Четвертый вывод также сформулирован в общем виде, следовало бы уточнить о каких аутоиммунных заболеваниях идет речь.
4. Техническое замечание. Приложение должно иметь название, отсутствующее в представленном тексте.

Достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы

Достоверность полученных результатов определяется большим объёмом экспериментальных данных по выявлению и анализу каталитических свойств сывороточных IgG при шизофрении. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных биохимических и иммунологических методов исследования.

Научные положения, выводы и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы объёмом проведённых исследований, методическими подходами, использованием современных методов исследования. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают из полученных результатов. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ермакова Евгения Александровича «Природные каталитические иммуноглобулины класса G при шизофрении», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия является завершённой квалификационной научно-исследовательской работой, в которой с помощью современных биохимических и иммунологических методов решена важная научная задача – впервые исследован широкий спектр каталитических активностей сывороточных иммуноглобулинов класса G при шизофрении и показано наличие пероксидазной, H_2O_2 -независимой оксидоредуктазной, каталазной, ДНКазной, РНКазной и гистон-гидролизующей активностей активностей.

Актуальность поставленных и решенных в ходе диссертационной работы задач, большой объем и качество проведенных научных исследований, новизна и высокая научная значимость полученных результатов, а также обоснованность приводимых выводов позволяют заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.04 – биохимия, а также критериям, определенным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертации, Ермаков Евгений Александрович, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия».

Зав. лабораторией молекулярной микробиологии
ИХБФМ СО РАН
д.б.н., доцент

Подпись Н.В. Тикуновой заверяю
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН
к.х.н.



Тикунова Н.В.
09.12.2020

Пестряков П.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН),
Новосибирск, 630090, пр-т академика Лаврентьева, д.8.
Тел. +7(383)363-51-50; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru; www.niboch.nsc.ru