

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Чулкова Евгения Георгиевича на тему

«Механизмы влияния флавоноидов на каналообразующую активность нистатина»,

представленную на соискание ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 03.01.03 — молекулярная биология

Актуальность темы. Работа посвящена изучению молекулярных механизмов влияния флавоноидов на формирование нистатиновых каналов в мембранах. Актуальность этой темы не вызывает сомнений, поскольку исследование непосредственно связано с проблемой разработки антибиотиков, усиления специфичности их действия и преодоления проблем резистентности. Для решения этих в высшей степени значимых проблем современной медицины часто не хватает именно понимания основополагающих молекулярных механизмов взаимодействий. Такие данные в распоряжение прикладной науки могут предоставить только фундаментальные исследования, примером которых является данная диссертационная работа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Следует отметить ряд факторов, обуславливающих успешное достижение целей, поставленных в работе. Во-первых, в качестве основного объекта использованы искусственные модельные мембраны. Нельзя не согласиться с автором в том, что именно такие объекты оптимальны для изучения базовых биофизических характеристик. Во-вторых, исследован достаточно репрезентативный ряд флавоноидов (11 соединений). Это позволило автору проводить сопоставление активных и неактивных соединений, что явилось ключом к выявлению механизмов действия. В-третьих, в работе использован богатый набор экспериментальных подходов,

в частности, измерения электрических характеристик, конфокальная микроскопия, калориметрия, измерения проницаемости при помощи маркеров. В-четвертых, в ходе работы автор не ограничивался одной заранее сформулированной гипотезой, а систематически проверяет несколько возможных гипотез о механизме действия флавоноидов. Все эти факторы вместе взятые делают выводы диссертационной работы надежно обоснованными.

Оценка новизны, практического значения и достоверности. В работе представлены результаты двух типов. Во-первых, получено большое количество новых экспериментальных данных, ценность которых определяется экспериментальным качеством работы. Во-вторых, предложена схема действия флавоноидов на мембрану, объясняющая их влияние на нистатиновые каналы. Хотя данная схема не является абсолютно доказанной, то есть должна быть охарактеризована как гипотеза, именно построение этой схемы на основе экспериментов и их анализа делает работу цельной и завершенной, придает работе новизну с фундаментально-научной точки зрения. Фундаментальное и практическое значение, таким образом, выходит за рамки проведенных конкретных экспериментов.

Оценка структуры и содержания диссертации. Диссертация выдержана в традиционном стиле, то есть содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, заключения и выводов. Все части представляются соразмерными и хорошо проиллюстрированными. Логика изложения очевидна, текст написан хорошим языком и легко читается. Существенных замечаний нет. Выводы диссертации соответствуют изложенному материалу.

Недостатки и общие замечания. Несмотря на общий высокий уровень работы и ее изложения, имеются вопросы и замечания.

1. В разделе 3.1.3 сказано, что «Анализ химического строения использованных флавоноидов не позволил выявить структурных особенностей, ответственных за взаимодействие флоретина с асимметричным нистатиновым каналом». Каким образом проводился анализ химического строения?

2. В разделе 3.1.4 проводится проверка электростатической гипотезы регуляции каналов. Показано, что корреляции между изменением тока и изменением дипольного потенциала не наблюдается. В диссертации читателю предлагается сравнить значения в двух отдельных таблицах. Хотя в автореферате эти данные объединены в одной таблице, что более удобно. Было бы оптимально построить поле корреляции.

3. Данные по модификации тока флавоноидами приводятся в виде натурального логарифма отношения токов в контроле и при действии исследуемого вещества. То есть величина равная единице соответствует увеличению тока в e раз. Из каких соображений выбирался такой неочевидный пересчет? Почему не использовать просто отношение токов?

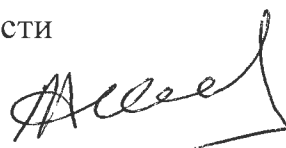
4. В разделе 3.2.5 приводится разработанная модель влияния флавоноидов на каналобразующую активность нистатина. При этом структурно-функциональные отношения исследованных флавоноидов в свете этой модели не обсуждаются. Позволяет ли модель объяснить наблюдаемые различия в активностях?

Данные замечания относятся к изложению и не влияют на оценку научной ценности полученных результатов, значимость и достоверность выводов.

Заключение: Диссертационная работа Чулкова Е.Г. «Механизмы влияния флавоноидов на каналообразующую активность нистатина» является самостоятельной, законченной в рамках поставленных задач научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной проблеме современной биологии. По актуальности выбранной темы, высокому методическому уровню, новизне и достоверности полученных результатов, их теоретической и практической значимости диссертационная работа Чулкова Е.Г. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 — "Молекулярная биология".

Заведующий Лабораторией биофизики
синаптических процессов Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Института эволюционной физиологии и
биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук, Санкт-Петербург

доктор биологических наук по специальности
03.03.01 — «физиология»



Д.Б. Тихонов

07 декабря 2015 г.

Адрес: 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44, ИЭФБ РАН

тел.: +7(812) 552 31 38

e-mail: denistikhonov2002yahoo.com

сайт института: <http://www.iephb.ru>



Д.Б. Тихонов
Зав. лабораторией
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
07.12.2015