

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации Соловьевой Анны Геннадьевны «Состояние и особенности регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации при термической травме и в условиях воздействия активными формами кислорода и азота», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Одним из наиболее распространенных видов бытового травматизма, учащающегося в условиях обострения военной обстановки, является термическая травма, особенно отягощенная термоингаляционным воздействием. Такая комбинированная термическая травма (КТТ) встречается у 58% пострадавших, поступающих в ожоговые центры РФ. Исследование нарушений механизмов функционально-биохимической перестройки организма при КТТ и разработка методов их коррекции является актуальной медико-биологической проблемой. Кроме того, изучение молекулярных механизмов развития патологий является одной из самых динамично развивающихся областей молекулярной медицины.

В условиях чрезмерного образования токсических продуктов при ожоговой болезни развивается недостаточность естественной системы детоксикации, приводящая к возникновению гипоксии органов вплоть до полиорганной недостаточности. Недостаточно изучены биохимические механизмы лечебных технологий, используемых при КТТ. С этой точки зрения автор оправдано использует активные формы кислорода и азота. NO является как средством терапии, так и мишенью для фармакологического воздействия. В настоящее время перспективными, но малоизученными являются ингаляции синглетного кислорода в условиях гипоксии.

Необходимость разработки биохимических прогностических и диагностических критериев развития ранних осложнений при термической травме, обусловило необходимость исследования роли оксидоредуктаз системы биотрансформации в энзиматических механизмах регуляции метаболической адаптации организма при КТТ, а также под воздействием активных форм кислорода и азота, и диссертация Соловьевой А.Г. посвящена решению именно этой актуальной проблемы.

В рамках достижения поставленной в работе цели была выполнена серия экспериментов, позволившая разработать и обосновать новую научную концепцию участия оксидоредуктаз немикросомального окисления и антиоксидантной защиты в формировании окислительного, карбонильного и нитрозативного стресса при КТТ, обусловленного особенностями регуляции оксидоредуктаз и зависящего от ткани/органа и сроков после ожога, которая обогащает научные представления о биохимических механизмах развития ожоговой болезни и позволяет выявить качественно новые закономерности исследуемого явления.

Получен комплекс биохимических данных, характеризующих энергетический метаболизм и систему детоксикации при КТТ. Установлена

статистически значимая взаимосвязь между оксидоредуктазами, биохимическими показателями окислительного статуса, углеводного обмена, энергетического метаболизма, необходимыми для мониторинга эффективного лечения КТТ и определена вероятность их участия в формировании гипоксии и эндогенной интоксикации. В условиях *in vitro*, *in vivo* и хронического эксперимента впервые установлены оптимальные для физиологического функционирования оксидоредуктаз условия введения и концентрации активных форм кислорода и азота: 20 ppm ингаляционного NO, синглетного кислорода в виде ингаляций при 100% мощности генератора, раствор динитрозильных комплексов железа в концентрации 0,3 мкмоль/л.

Выявлены дозозависимые эффекты NO и NO-генерирующих динитрозильных комплексов железа на биохимический профиль на системном и клеточном уровнях. В условиях хронического эксперимента показано, что низкие концентрации NO приводят к обратимым изменениям, а избыточное воздействие – к необратимому подавлению активности оксидоредуктаз.

Установлены молекулярные механизмы регуляции активности ферментов немикросомального окисления и антиоксидантной защиты под влиянием активных форм кислорода и азота в норме и при КТТ: NO модифицирует активные тиольные группы ферментов, изменяя их каталитическую активность; при КТТ мишенями для воздействия NO являются ферменты немикросомального окисления системы биотрансформации, для синглетного кислорода – ферменты антиоксидантной защиты.

Впервые в клинических условиях при термической травме продемонстрирован благоприятный эффект ингаляций синглетного кислорода (100% интенсивности) в течение 10 дней.

По результатам исследования внедрены способы диагностики детоксикационной функции печени при ожогах в эксперименте, оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у больных с термической травмой, оценки динамики метаболизма крови у больных с термической травмой. Разработанные устройства для насыщения крови газами, обеспечения регенерации повреждений кожных покровов в эксперименте и для экспериментального моделирования термической травмы кожи нашли применение в экспериментальной биологии и медицине.

Работа Соловьевой А.Г. обладает несомненной научной новизной, а также теоретической и практической значимостью. Экспериментальные исследования выполнены с использованием современных, стандартизованных, апробированных методов на большом объеме экспериментального материала.

Автореферат изложен на 50 страницах машинописного текста, построен по общепринятому плану и включает общую характеристику работы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы. Список опубликованных работ по теме диссертации составляет 88 публикаций, из них 51 статья в научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 6 патентов РФ. Принципиальных замечаний к автореферату Соловьевой А.Г. нет.

Заключение. Учитывая значимость, теоретическую и практическую

ценность полученных результатов, можно заключить, что диссертация Соловьевой А.Г. на тему «Состояние и особенности регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации при термической травме и в условиях воздействия активными формами кислорода и азота», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является завершённой научно-квалификационной работой, внедрение результатов которой способствовало развитию методологии клинко-биологических исследований для комбустиологии, пониманию биохимических механизмов развития ожоговой болезни, а также созданию оптимальных схем использования активных форм кислорода и азота для коррекции гипоксических расстройств и нарушения системы детоксикации при термической травме.

По актуальности, научной новизне, объёму исследований, практической значимости и достоверности результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленных п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.), а её автор – Соловьева Анна Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Доктор биологических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории конформационного
полиморфизма белков в норме и
патологии ФГБУН Институт
молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта РАН



Митькевич Владимир Александрович

(Даю согласие на обработку персональных данных)

«27» нояб 2020г.

Юридический и почтовый адрес организации:
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.
Телефон: 8(910)4696137
<http://www.eimb.ru/ru1/main.php>
E-mail: mitkevich@gmail.com

Подпись Митькевича В.А. заверяю
Ученый секретарь ИМБ РАН, к.в.н.



Бочаров А.А.