



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

«08» 12 2020

№ 424-1/2-660

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «ИЭМ»

д.б.н., профессор РАН

А.В. Дмитриев

«12» декабря 2020 год



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Соловьевой Анны Геннадьевны на тему: «Состояние и особенности регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации при термической травме и в условиях воздействия активными формами кислорода и азота», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Выявление молекулярных механизмов перестройки организма, попавшего в экстремальные условия, к которым можно отнести термическую травму, и разработка методов, повышающих устойчивость организма к ней, является актуальной фундаментальной медико-биологической проблемой. Комбинированная термическая травма, включающая термоингаляционное воздействие и ожоги кожных покровов,

встречается более чем у 50% пострадавших, поступающих в ожоговые центры России. В условиях чрезмерного образования токсических продуктов при ожоговой болезни развивается недостаточность естественной системы детоксикации, приводящая к возникновению полиорганной недостаточности. В то же время недостаточно изучены механизмы действия лечебных технологий, используемых при термической травме, в частности применение активных форм кислорода и азота для лечения ожоговой болезни. При этом роль оксида азота в системной регуляции гомеостаза клеток и тканей до сих пор вызывает дискуссии.

Таким образом, исследование Соловьевой А.Г., направленное на выявление роли оксидоредуктаз антиоксидантной защиты и немикросомального окисления системы биотрансформации в обеспечении метаболической адаптации организма к образованию огромного количества токсических продуктов при комбинированной термической травме, является высоко актуальным. Не менее важным является и изучение влияния активных форм кислорода и азота в норме и при комбинированной термической травме, а также разработка оптимальных схем их использования для коррекции гипоксических расстройств и нарушения системы детоксикации при ожоговой болезни.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна диссертации Соловьевой А.Г. не вызывает сомнений. Автором была впервые разработана и экспериментально обоснована научная концепция участия оксидоредуктаз немикросомального окисления и антиоксидантной защиты в формировании окислительного, карбонильного и нитрозативного стресса при комбинированной термической травме. Впервые описаны особенности регуляции оксидоредуктаз в зависимости от ткани/органа и сроков после ожога, что существенно расширяет наши представления о биохимических механизмах развития ожоговой болезни и позволяет выявить качественно новые закономерности исследуемого явления. Также впервые определен характер ингибирования оксидоредуктаз

в крови и субклеточных фракциях органов при комбинированной термической травме. Изучены закономерности функционирования альдегиддегидрогеназы крови и органов при комбинированной термической травме. Установлены органоспецифические молекулярные механизмы регуляции активности ферментов немикросомального окисления и антиоксидантной защиты под влиянием активных форм кислорода и азота, направление и степень влияния которых зависит от используемой концентрации.

Впервые исследованы эффекты ингаляций оксида азота и синглетного кислорода, а также динитрозильных комплексов железа на активность оксидоредуктаз крови и различных органов и показана их терапевтическая эффективность при комбинированной термической травме.

ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Экспериментальные исследования, представленные в рецензируемой работе, выполнены с использованием современных, стандартизованных, апробированных методов. Протокол исследования хорошо продуман и включал в себя классические и современные методы исследования: использован комплекс экспериментальных, физико-химических, морфологических, биохимических методов, адекватных поставленным экспериментальным задачам. Результаты всех проведенных экспериментов статистически обработаны с использованием современных статистических методов анализа и сопоставлены с установленными в результате предварительно проведенных исследований интервалами вариабельности биологической нормы изучаемых показателей. Таким образом, достоверность научных данных, полученных в работе Соловьевой А.Г., не вызывает сомнения.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере аргументированы объективными результатами, полученными в ходе проведенного исследования. Выводы к диссертации Соловьевой А.Г., сформулированные в

10 пунктах, информативны, соответствуют поставленным задачам исследования и отражают все основные полученные результаты.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Результаты диссертационной работы Соловьевой А.Г. являются значимыми для биологии, медицинской науки и практического здравоохранения. Значимость результатов исследования прежде всего состоит в том, что автором разработана и экспериментально обоснована новая научная концепция участия оксидоредуктаз немикросомального окисления и антиоксидантной защиты в формировании окислительного, карбонильного и нитрозативного стресса при комбинированной термической травме, 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.

По результатам исследования внедрены в практику 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, для обеспечения регенерации повреждений кожных покровов в эксперименте и для экспериментального моделирования термической травмы кожи нашли применение в экспериментальной биологии и медицине.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация написана по общепринятой форме в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация Соловьевой А.Г. изложена на 465 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (116 таблиц и 105 рисунков), состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований

и их обсуждений, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 896 источников, из которых 442 иностранных.

Во введении приведены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов, публикациях и изобретениях, объёме и структуре диссертации, личном вкладе соискателя.

Обзор литературы является хорошим обоснованием проведенного автором экспериментального исследования. В обзоре литературы представлены данные о биохимических аспектах системы биотрансформации в тканях и органах, приводится характеристика ферментов антиоксидантной защиты, немикросомальной системы биотрансформации и энергетического метаболизма клеток и тканей, рассматриваются молекулярные и клеточные механизмы действия активных форм кислорода и азота на биосистемы.

Экспериментальная часть работы состоит из глав «Материалы и методы исследования» и «Результаты исследования и их обсуждение». В главе «Материалы и методы» подробно описаны постановка экспериментов и используемые методы исследования, представлено распределение общего количества материала по группам.

Первая часть собственных результатов посвящена особенностям регуляции оксидоредуктаз крови и тканей при экспериментальной комбинированной термической травме. Автор провёл частичную очистку альдегиддегидрогеназы печени крыс с использованием различных методов жидкостной хроматографии с последующей оценкой каталитических и кинетических свойств фермента. Это позволило получить сведения об особенностях функционирования альдегиддегидрогеназы и ее роли в формировании карбонильного стресса при ожоговой болезни, а также выявить механизм действия оксида азота на активность фермента. Во второй главе представлены результаты, обосновывающие возможность применения активных форм кислорода и азота с целью изменения активности

оксидоредуктаз. Далее приведены результаты об изменении концентрации нитритов и нитратов в крови и органах крыс под воздействием оксида азота в норме и при ожоге. Следующая глава посвящена характеристике морфологических изменений, развивающихся в легких при комбинированной термической травме на фоне ингаляций оксида азота и синглетного кислорода. Дается оценка взаимосвязи окислительного, энергетического метаболизма и системы биотрансформации крови и органов в формировании ответа организма на комбинированную термическую травму.

В заключении автор обобщает результаты, полученные в ходе диссертационного исследования.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные Соловьевой А.Г. данные углубляют представления о роли оксидоредуктаз антиоксидантной защиты и немикросомального окисления системы биотрансформации в молекулярно-биохимических механизмах метаболической адаптации организма при комбинированной термической травме и об особенностях их регуляции под воздействием активных форм кислорода и азота. Эти результаты имеют важное значение для разработки инновационных лечебных технологий, основанных на использовании активных форм кислорода и азота, которые могут быть применены при многих патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и энергодефицитом.

Материалы диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу и учебный процесс кафедр ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» и Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат изложен на 50 страницах и включает все основные структурные элементы в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011

«Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Автореферат кратко раскрывает основное содержание диссертации. Выводы и перспективы дальнейшей разработки темы в автореферате и диссертации идентичны.

По теме диссертации опубликовано 88 работ, в том числе 51 – в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 монографии, получено 6 патентов РФ. Основные положения диссертации представлены более чем на тридцати международных и всероссийских научных мероприятиях.

ЗАМЕЧАНИЯ, ВОПРОСЫ И ПОЖЕЛАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Принципиальных замечаний, а также вопросов по диссертации Соловьевой А.Г. не возникло. Обращает на себя внимание необычайно большой объем диссертации (465 стр.). Это практически неизбежно приводит к тому, что в тексте встречаются неудачные выражения (например, «...свойства которых определяются генетической изменчивостью структуры их генов», стр.18) Можно было бы часть таблиц перенести в приложение для систематизации полученных результатов и улучшения восприятия наглядного материала, тем более, что содержание большинства таблиц очень подробно описано в тексте диссертации. Указанные замечания касаются только оформления в целом хорошей работы и не умаляют ее несомненных достоинств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение современной актуальной проблемы. По своей актуальности, научной новизне и практической

значимости, адекватности методических подходов, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа Соловьевой А.Г. полностью соответствует паспорту специальности «биохимия» и требованиям п.9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014г. № 723, от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальности 03.01.04 – биохимия, а сам соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отдела биохимии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол заседания № 6 от 2 декабря 2020 г.

Отзыв составил:

Заведующий отделом биохимии

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

доктор медицинских наук, профессор

А.Д. Денисенко

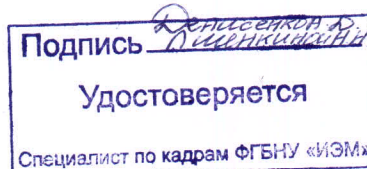
Ученый секретарь

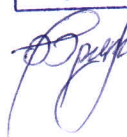
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

доктор биологических наук

Н.Н. Пшенкина

Адрес ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»: 197376, г. Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12. Тел.: +7 (812) 234-68-68. Факс: +7 (812) 234-94-89. E-mail: iem@iemspb.ru; <https://iemspb.ru>



 **Брятова К.А.**

