

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Соловьевой Анны Геннадьевны  
**«Состояние и особенности регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации  
при термической травме и в условиях воздействия  
активными формами кислорода и азота»,**  
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 03.01.04 – биохимия

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Соловьевой А.Г. посвящена важной и интересной теме: регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации при различных стрессовых воздействиях. Проблема выявления молекулярных механизмов патогенеза ожоговой болезни при термической травме (ТТ), особенно при отягощении ингаляционным поражением органов дыхания, чрезвычайно важна как для фундаментальной науки, так и в медико-биологических исследованиях. К сожалению, следует отметить массовое распространением ожогов среди населения, особенно в густонаселенных и промышленно-развитых регионах. При термической травме активируется свободнорадикальное окисление, которое приводит к развитию биорадикального стресса, гипоксии, эндогенной интоксикации и, как следствие, полиорганной недостаточности.

Несмотря на важность проблемы, до сих пор не разработаны биохимические диагностические критерии развития ранних осложнений при ТТ и методы, позволяющие повысить устойчивость организма к развивающейся ожоговой болезни. С этой точки зрения внимание исследователей привлекают такие реакционно-активные соединения, как активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), в том числе их ингаляционное действие. Очень важной биохимической задачей является изучение роли оксидоредуктаз антиоксидантной защиты и немикросомального окисления при регуляции метаболической адаптации организма, а также под воздействием АФК и АФА в норме и при комбинированной термической травме. Важна и разработка на этой основе оптимальных схем использования АФК и АФА для коррекции гипоксических расстройств и нарушения системы детоксикации при ожоге. Поэтому актуальность темы диссертационной работы Соловьевой А.Г. не вызывает сомнений.

### **Достоверность и новизна результатов исследования**

Достоверность результатов диссертации обусловлена использованием современных высокоинформативных методов биохимическим исследований. Исследования выполнены на большом экспериментальном материале: 482 крысы, 55 образцов крови больных с

термической травмой и 52 – здоровых доноров. Общее количество проведенных анализов – более 80 тысяч, получена исчерпывающая информация о состоянии исследованных систем экспериментальных животных при комбинированной ТТ. Методы исследования соответствуют цели работы: изучению роли оксидоредуктаз системы биотрансформации в регуляции адаптации организма при гипоксических расстройствах и нарушениях системы детоксикации при ожоге. Была изучена и возможность использование АФК и АФА для коррекции данной системы при ТТ. Хотелось бы подчеркнуть хорошую аргументированность задач работы, решенных в ходе ее выполнения.

Диссертантом получены новые интересные научные данные. Важнейшими можно назвать следующие: определение характера ингибирования оксидоредуктаз в крови и субклеточных фракциях органов при ТТ; изучение закономерностей функционирования альдегиддегидрогеназы крови и органов при комбинированной ТТ. Фермент находится в эритроцитах в трех надмолекулярных формах, и проявляет наибольшую активность при использовании в качестве субстратов салицилового и глутарового альдегидов. Кроме того, выявлена приобретенная энзимопатия этого фермента после ожога; изучены молекулярные механизмы регуляции активности ферментов немикросомального окисления и антиоксидантной защиты под влиянием АФК и АФА; выявление оптимальных биохимических сдвигов энергетического и окислительного метаболизма крови при использовании ингаляций NO и синглетным кислородом.

### **Обоснованности научных положений и выводов**

В диссертационной работе Соловьевой А.Г. был использован широкий спектр современных методов исследования: биохимические, морфологические, физико-химические, что позволило решить поставленные задачи и добиться выполнения цели исследования. Задачи работы были четко сформулированы, они логично вытекают из поставленной цели и отражают все этапы исследования.

Результаты диссертационной работы согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований, при этом существенно развивают, дополняют и углубляют теоретические представления в области исследования молекулярных механизмов развития ожоговой болезни.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Соловьевой А.Г., подтверждается методологией исследования, принятой в биохимии и активно развитой автором, большим объёмом фактического материала, качественной статистической обработкой данных и квалифицированным обсуждением полученных в

работе данных. Выводы, приведенные в диссертации, корректны, адекватны поставленной цели и задачам работы, отражают ее основные этапы и структуру, полностью обоснованы.

### **Научная и практическая значимость**

В диссертационной работе Соловьевой А.Г. очевидна большая научная значимость. Разработана новая научная концепция участия оксидоредуктаз немикросомального окисления и антиоксидантной защиты в формировании окислительного, карбонильного и нитрозативного стресса при комбинированной термической травме. Стресс обусловлен особенностями регуляции окислительно-восстановительных ферментов и зависит от ткани/органа и сроков после ожога. Данная концепция обогащает научные представления о биохимических механизмах развития ожоговой болезни и позволяет выявить качественно новые закономерности исследуемого явления.

Рассматриваемая диссертация имеет и несомненное *практическое значение*. Полученные данные важны для разработки инновационных лечебных технологий, основанных на терапии активными формами кислорода и азота, которые могут быть применены при многих патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и энергодефицитом. Внедрены способы диагностики детоксикационной функции печени при ожогах в эксперименте; оценка тяжести синдрома эндогенной интоксикации и 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 уже применяются в экспериментальной биологии и медицине. Соловьевой А.Г. является автором 6 патентов РФ.

### **Содержание работы**

Диссертационная работа Соловьевой А.Г. построена по обычному для докторских диссертаций плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и список цитируемой литературы. Работа изложена на 465 страницах машинописного текста, содержит 105 рисунков и 116 таблиц. Рисунки наглядны и хорошо иллюстрируют полученные результаты. Список цитируемой литературы включает 896 источников, из которых 442 иностранных, причем цитируется большое количество самой современной литературы.

*Во введении* диссертант описывает актуальность выбранной темы диссертации, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов, публикациях и изобретениях, объёме и структуре диссертации, личном вкладе соискателя.

Интересно построен *обзор литературы*. В нем описаны как механизмы метаболической адаптации организма к стрессовым факторам в норме и при патологии, так и ферменты антиоксидантной защиты. Диссертант обсуждает факторы основных типов метаболического стресса: окислительного, нитрозативного и карбонильного. Обсуждаются биохимические аспекты системы биотрансформации в тканях и органах, в том числе немикросомальная система биотрансформации.

Хорошо написана глава *«Материалы и методы исследования»*. Она достаточно лаконична, но содержит всю необходимую информацию как по получению необходимых образцов, так и по их изучению. Описаны методы определения активности многих ферментов, в том числе антиоксидантных. Спектр использованных методов подтверждает высокий методический уровень работы и достоверность полученных результатов. Работа включала и клиническую часть. Системно представлено распределение материала по группам. Все эксперименты выполнены на основе правил надлежащей лабораторной практики, протоколы опытов с участием животных и людей одобрены и утверждены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

В главе *«Результаты исследования и их обсуждение»* Соловьева А.Г. приводит и анализирует результаты своих исследований с привлечением данных других авторов в этой области исследования. Можно отметить полученные диссертантом данные о воздействии подобранного курса ингаляций синглетным кислородом на окислительно-восстановительный баланс крови больных с комбинированной термической травмой (продолжительность 10 дней при 100% мощности генератора синглетного кислорода). При этом нормализовались концентрация лактата, общая антиоксидантная активность, повысилась активность альдегиддегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и коэффициент баланса энергетических реакций, уменьшился уровень малонового диальдегида в плазме, возросла активность супероксиддисмутазы и каталазы за счет увеличения их сродства к субстратам и максимальной скорости накопления продуктов реакции.

В *заключении* и выводах диссертант обобщает полученные в ходе исследования результаты. Выводы хорошо структурированы и соответствуют поставленным задачам.

Материал диссертационного исследования изложен последовательно и логично. Решение поставленных задач, обоснованность выводов, сделанных на основе полученных данных, позволяют считать диссертацию Соловьевой А.Г. завершенной.

В то же время к рассматриваемой диссертации можно высказать несколько незначительных замечаний.

В обзоре литературы желательно было бы уделить больше внимания такому важнейшему белку эритроцитов, как гемоглобин (Hb). Была упомянута лишь его нитрозильная форма: как форма депонирования NO в виде нитрозотиола (стр. 67) и как продукт взаимодействия с NO при ингаляции этим газом (с. 71). Можно было описать действие на Hb ингаляционного поражения при термической травме, учитывая, что одним из последствий такого поражения является понижение кислородонасыщения крови. Интересно, что на стр. 41 высвобождение атомарного железа из разрушенных эритроцитов указано как индуцирующий фактор активации перекисного окисления липидов, а источником этого железа является именно Hb.

В списке цитированной литературы при большом количестве авторов статьи Соловьева А.Г. употребляет выражение [и др.], что допускается. Однако в некоторых случаях диссертант оставляет только фамилию первого автора, забывая добавить [и др.], хотя в статье несколько соавторов. Кроме того, в тексте имеется незначительное количество стилистических погрешностей и опечаток.

Однако отмеченные недостатки носят технический характер и не снижают общей положительной оценки рассматриваемой диссертации.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответ диссертанта на следующий вопрос: Каковы перспективы использования АФК и АФА как у пациентов травматолого-ортопедического профиля, так и с другими видами патологий?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Соловьевой А.Г. является цельным исследованием, в котором была решена важная научная проблема. Следует отметить большой объем и трудоемкость проделанной работы. Основные результаты были получены впервые и не были известны ранее. Полученные результаты достоверны, выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и отражают суть проведенных исследований.

Результаты диссертационной работы Соловьевой А.Г. изложены в многочисленных публикациях, в том числе 51 – в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ, и в 2 монографиях. Материалы диссертационной работы были неоднократно

доложены на представительных научных конференциях. Автореферат и опубликованные работы правильно отражают содержание диссертации.

Можно заключить, что диссертация Соловьевой А.Г. «Состояние и особенности регуляции оксидоредуктаз системы биотрансформации при термической травме и в условиях воздействия активными формами кислорода и азота», посвящена важной и актуальной проблеме – изучению влияния активных форм кислорода и азота на организм, является законченной научной работой, выполнена на высоком научном и методическом уровне, хорошо оформлена, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и профилю диссертационного совета Д 001.002.01 при ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», а ее автор Соловьева Анна Геннадьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных при работе диссертационного совета Д 001.002.01 по диссертационной работе Соловьевой А.Г.

Официальный оппонент  
Топунов Алексей Федорович



Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.  
Тел.: 8(495)660-34-30, доб. 199; 8(916)157-63-67;  
факс 8(495)954-27-32; эл. почта: aftopunov@yandex.ru  
Федеральное государственное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН),  
Заведующий лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота,  
Доктор биологических наук по специальности 03.00.04 (сейчас 03.01.04)– биохимия.

Подпись Топунова А.Ф. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН  
К.б.н. Орловский Александр Федорович  
Тел.: 8(495)954-40-07; эл. почта: orlovsky@imbi.ras.ru

10 декабря 2020 г.

