

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Бриллиант Светланы Александровны на тему: «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
3.3.3. Патологическая физиология

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Проблема дезадаптации организма как важнейшего условия развития патологических изменений в живом организме является традиционно актуальной как с позиции биологии в аспекте расширения представлений о механизмах формирования биологически адекватного ответа на действие экстремального фактора, так и с точки зрения медицины в контексте понимания данного явления как компонента патогенеза различных заболеваний. На протяжении десятилетий активно ведется изучение процессов адаптации организма к действию факторов окружающей среды. Однако до настоящего времени наличие «слепых зон» в понимании роли отдельных систем организма в процессе приспособления стимулирует научный поиск новых молекулярных механизмов.

Несмотря на то, что структура и функции молекулы гемоглобина как в физиологических условиях, так и при патологии, являются одной из наиболее изученных тем, нерешенными остается ряд вопросов. В частности, не вполне понятен аспект происхождения различных изоформ гемоглобина и меняется ли их соотношение при действии экстремальных факторов.

Другим нерешенным вопросом остается исследование характеристик гемоглобинов, их динамических изменений и межфракционных взаимодействий при действии патогенных факторов различной природы, а также установление роли данных изменений в процессе адаптации организма.

В связи с этим, диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны, посвященная изучению неоднородности изоформ гемоглобина крыс и оценке ее роли в адаптации организма к экстремальным воздействиям различного генеза, представляется актуальной.

**Научная новизна исследования, \* полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке роли неоднородности изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови как в физиологических условиях, так и при экстремальных воздействиях на организм. Автором впервые продемонстрировано значение отдельных изоформ гемоглобина костного мозга и цельной крови для адаптации к действию различных экстремальных факторов, также отмечены особенности механизмов адаптации системы красной крови в зависимости от времени, прошедшего после действия патогенного фактора. Впервые автором выявлено наличие 6 фракций эритроцитов у крыс, описано соотношение между разными изоформами гемоглобина в каждой из фракций, а также проведен сравнительный анализ характеристик различных изоформ гемоглобина. Установлено, что изоформы гемоглобина отличаются по молекулярной массе, характеристикам гема и глобина, лиганд связывающей способности.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.** Теоретическая значимость результатов проведенного исследования заключается в получении новых сведений о гетерогенности эритроцитов, наличии отличий отдельных фракций красных клеток крови в зависимости от комбинаций вариантов изоформ гемоглобина. Полученные Бриллиант С.А. данные также расширяют фундаментальные представления о роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации при действии экстремальных факторов.

Значимость результатов данного исследования для практики заключается в получении автором важных сведений о механизмах адаптационных изменений в организме крысы при действии различных экстремальных факторов, базирующихся на представлении о неоднородности изоформ гемоглобина, с позиции перспективы выявления вектора корректирующих влияний с целью повышения адаптационных возможностей организма и расширения лимита физиологической резистентности. Также автором доказана состоятельность предложенного методологического

подхода к изучению неоднородности изоформ гемоглобина в физиологических и патологических условиях, что расширяет возможности дальнейших исследований данной темы как в эксперименте, так и, с высокой вероятностью, в клинике.

**Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются достоверными, что подтверждается продуманным дизайном исследования, достаточным объемом выборки, применением известных и апробированных валидных экспериментальных моделей острой массивной кровопотери, острого асептического воспаления, иммобилизационного стресса, а также использованием комплекса соответствующих современным требованиям методов исследования, проведенной адекватной статистической обработкой полученных данных. Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными этическими нормами обращения с животными. Исследования были разрешены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

Подробный анализ полученных автором результатов исследований с учетом современного состояния проблемы роли неоднородности изоформ гемоглобина в физиологии и патологии определяет обоснованность положений, выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют им. Практические рекомендации также вполне обоснованы.

Результаты диссертационного исследования были успешно и широко апробированы на научных конференциях и форумах. По материалам диссертации опубликовано 37 печатных работ, отражающих основные результаты, научные положения и выводы, из них 12 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS (Q1-Q4) и Scopus.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Результаты проведенного диссертационного

исследования могут быть использованы в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских вузов (нормальной и патологической физиологии) при обучении студентов, ординаторов, аспирантов.

Предложенные автором методологические подходы к решению поставленных научных задач показали свою состоятельность, что определяет возможность их использования в научно-исследовательской работе, в частности, для изучения роли неоднородности изоформ гемоглобина и механизмов ее формирования при различных физиологических и патологических состояниях.

**Структура диссертации и ее содержание.** Диссертационная работа структурирована классически, содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, заключение - главу анализа и обобщения результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 203 наименования работ. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 8 рисунками.

Во «Введении» актуализирована тема работы, сформулирована цель, поставлены задачи, кратко представлена и обоснована методология исследования, описаны все необходимые данные об исследовании (научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, положения, выносимые на защиту), его апробации, публикациях в профильных изданиях и вкладе автора в работу.

В первой главе автор на основании анализа достаточного количества источников мировой и отечественной литературы рассматривает современные сведения о гетерогенности клеток эритроидного ряда и неоднородности системы гемоглобинов и её роли в физиологии и патофизиологии. Автор также анализирует физические свойства разных изоформ молекулы гемоглобина в сопряженности с их функциональными свойствами. Содержание первой главы демонстрирует способность автора к качественному и структурному анализу большого массива теоретических

данных научных источников для формирования представлений об уровне разработки рассматриваемой научной проблемы.

Вторая глава посвящена методологии и дизайну работы. Автором проведены экспериментальные исследования на 103 животных (белые половозрелые крысы-самцы линии Wistar). Конструктивно описаны выбранные модели, представлено подробное описание используемых методик, обоснован их выбор. Корректно определены методы математической обработки полученных результатов.

Третья, четвертая, пятая и шестая главы диссертационной работы Бриллиант С.А. посвящены описанию полученных результатов. Следует отметить подробное описание выявленных особенностей неоднородности изоформ гемоглобина в периферической крови и костном мозге, вероятных механизмов формирования гетерогенности системы гемоглобина и эритроцитов и ее физиологической роли (3 глава) и значения в адаптации организма к различным экстремальным факторам (4-6 главы). Безусловным украшением работы является системный структурированный подход к описанию выявленных фракций эритроцитов в аспекте их морфологической характеристики, процентного содержания различных изоформ гемоглобина, их конформационных особенностей, а также изменений зарегистрированных при экстремальном воздействии. Каждая из глав собственных исследований заканчивается коротким резюме с элементами обсуждения и сопоставления полученных результатов с опубликованными данными научных конкурентов, что логично завершает данный сегмент повествования и также является достоинством работы.

В «Заключении» автор анализирует наиболее важные итоги исследования, обсуждает полученные факты. Эффектным финалом данной части диссертации является предложенная схема гетерогенности изоформ гемоглобина и фракций эритроцитов при действии на организм различных экстремальных факторов. Выводы диссертационного исследования полностью основаны на фактических данных, полученных С.А. Бриллиант, соответствуют цели и задачам работы и достаточно аргументированы.

Результаты исследования изложены в автореферате, который оформлен в традиционном стиле и достаточно полно отражает содержание, основные положения и выводы работы.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе в целом.** Диссертация выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершённое научное исследование, в котором предложено решение важных научных и практических задач, соответствующих заявленной научной специальности. Достоинства работы были указаны ранее.

*Замечания.* В обзоре литературы автором подробно представлены современные данные о гетерогенности эритроцитов по различным признакам (морфологическим, метаболическим, антигенным и т.д.), при этом вклад неоднородности изоформ гемоглобина в гетерогенность эритроцитов активно не освещается, хотя сама гетерогенность системы гемоглобинов описана достаточно подробно. В методологическом разделе работы чрезвычайно обстоятельно описаны некоторые стандартные процедуры, что с одной стороны повышает воспроизводимость результатов исследования, но с другой – увеличивает объём работы.

В целом, работа написана грамотно, но все же в ней встречаются некоторые несущественные неточности трактовки данных первоисточников, что, вероятно, связано с особенностями перевода англоязычного текста; встречаются не вполне удачные фразы, например, «...улучшает патологические эффекты». Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

В целом, диссертационная работа Бриллиант С.А. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений, выносимых на защиту, полученных данных и выводов нет.

Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед

соискателем:

1. Вы констатируете, что при активации лейкопоза отмечается изменение соотношения изоформ гемоглобина, сопровождающееся снижением его лиганд связывающей способности. Какова биологическая роль данного феномена, на Ваш взгляд?

2. Как Вы считаете, возможно ли частично экстраполировать полученные экспериментальные данные о роли неоднородности гемоглобина крыс в адаптации к действию экстремальных факторов на организм человека? Какие перспективы подобных исследований в медицине Вы видите?

**Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней.** Диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны на тему: «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, представляет собой актуальную, самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по изучению неоднородности изоформ гемоглобина у крыс, ее значения в гетерогенности фракций эритроцитов и роли в адаптации к экстремальным воздействиям, что имеет существенное значение для биологии, а именно, для специальности «патологическая физиология».

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Бриллиант Светланы Александровны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (с изменениями и дополнениями от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Бриллиант

Светлана Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой  
нормальной и патологической физиологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет им. Н.П. Огарева»  
доктор медицинских наук, доцент

Власова Татьяна Ивановна

«21» февраля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»).

Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.

Телефон: +7 9271827193

E-mail: [vlasova-t.i@mrsu.ru](mailto:vlasova-t.i@mrsu.ru)



Отзыв официального оппонента Власовой Т.И. поступил «28» февраля 2024 г.

Ученый секретарь Совета 24.1.063.01

Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента ознакомлена «28» февраля 2024 г.

Соискатель

С.А. Бриллиант