

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Развитие современной науки характеризуется все более глубоким проникновением в тайны строения и функций различных клеток, тканей и органов. Совершенствование методологических и методических подходов к исследованию физиологических и патологических процессов, в частности, внедрение омиксных технологий, позволяет, с одной стороны, обнаружить все больше общих аспектов в функционировании разных клеток, а с другой, выявлять особенности структуры и функции различных изоформ одного и того же вещества (молекул) в разных условиях жизнедеятельности организма.

Этот дифференцированный подход к оценке своеобразия и уникальности работы молекулярных структур был использован в диссертационной работе Бриллиант Светланы Александровны. Оценка качественных и количественных изменений гемоглобина при различных стрессогенных воздействиях, представленная в ее диссертационной работе, является примером современных исследований, которые не только расширяют наши представления о структуре и функциях этого белка, но и подчеркивают его уникальность. В работе представлены данные, свидетельствующие о том, что в функционировании давно и хорошо известных белков (гемоглобин) важную роль играют разные изоформы этих молекул, экспрессия или модификации которых в эритроидных клетках могут существенно различаться при изменении внешних условий. Следует отметить, что работа соответствует современным тенденциям формирования более углубленных, по сравнению с классическими, представлений о разнообразии изоформ и полифункциональности определенных белковых структур.

В работе С.А. Бриллиант применены современные методы исследования, такие как электрофорез в полиакриламидном геле, спектроскопия комбинационного рассеяния света (RAMAN-спектроскопии), метод лазерного анализа микрочастиц, которые позволили автору получить ряд новых результатов. Автореферат написан в традиционном стиле, содержит все необходимые разделы, иллюстрирован 4 таблицами и 7 рисунками.

Автор убедительно обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость своей работы. Основные выводы работы логичны, соответствуют поставленным целям и задачам. Важно отметить, что результаты исследований автора раскрывают роль

неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным условиям. Также уникальность данной работы заключается и в выявлении различий между изоформами гемоглобина в разных фракциях эритроцитов.

Таким образом, считаю, что 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, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по оценке гетерогенности изоформ гемоглобина при экстремальных воздействиях.

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает установленным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки УР,
заведующая кафедрой патофизиологии
и иммунологии ФГБОУ ВПО ИГМА
Минздрава России



Брындина Ирина Георгиевна

На обработку персональных данных согласна Брындина И.Г.

Подпись И.Г. Брындиной

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБОУ
ВО ИГМА Минздрава России, д.м.н., доцент



Лукина Светлана Александровна

Контактные данные: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; Телефон:
+7(912)4637580; E-mail: i_bryndina@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки).

Актуальность. Гемоглобин, как переносящий кислород белок эритроцитов, является объектом пристального внимания биологов и медиков. Хорошо известно, свойства гемоглобина меняются от разных показателей, например, при изменении значений рН плазмы. Преимущественно эти свойства касаются вязкости внутреннего содержимого эритроцитов, что в конечном итоге связано со свойствами гемоглобина. Это же относится и к фетальному гемоглобину, экспрессия которого у разных людей неодинакова. Более того, в одном эритроците могут содержаться разные типы гемоглобина. Поэтому с одной стороны вопросы, связанные с изучением гемоглобина изучены достаточно хорошо, с другой стороны остается много невыясненных тем. Так, известно, что в различных условиях могут по-разному проявляться свойства фетального гемоглобина. Кроме того, данные последних лет показывают, что кроме фетального гемоглобина у здорового человека в крови могут присутствовать другие изоформы гемоглобина, которые могут иметь определенное значение в нефизиологических условиях. Как это может проявиться в изменившихся условиях, в том числе экстремальных, изучено недостаточно. В связи с этим тема представленной работы диссертации Бриллиант С.А., несомненно, является весьма актуальной.

Научная новизна. Автором впервые выявлено наличие 6 фракций эритроцитов у крыс, различающихся по соотношению между изоформами гемоглобина и по молекулярной массе. Впервые получены данные, что неоднородность изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови является важным компонентом адаптивных реакций организма. Выделены

наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и цельной крови, а также изучены их свойства.

Таким образом, в проведенном исследовании Светланы Александровны Бриллиант расширены представления о значении различных форм гемоглобина в адаптационных возможностях организма, что расширяет представления о механизмах компенсаторно-приспособительных реакций при повреждении.

Цели и задачи диссертационного исследования сформированы логично. Методически работа выполнена на высоком уровне. Используются разнообразные методики: электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ), метод спектроскопии комбинационного рассеяния света (RAMAN-7 спектроскопия), метод фракционного центрифугирования эритроцитов, метод малоуглового светорассеяния частиц, метод кислотной элюции (Kleihauer-Betke test) и др.), проведена качественная статистическая обработка полученных результатов.

Оформление автореферата соответствует требованиям, все разделы представлены в полной форме, содержат необходимую информацию для получения всестороннего представления о проблеме. В автореферате отражены основные положения диссертационной работы. Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

По теме исследования опубликовано 37 печатных работ, в том числе 12 статей в изданиях, рекомендованных ВАК или в изданиях, индексируемых в международных системах цитирования.

Заключение. Таким образом, Содержание автореферата свидетельствует, что диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершенной научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы патологической физиологии. А именно, дана характеристика изоформ гемоглобина костного

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Согласно современным представлениям, все разнообразие гемоглобинов можно разделить на две большие группы: первая группа – гемоглобины, присутствующие в крови постоянно, и вторая – возникающие в крови лишь на определенных этапах развития организма или при патологии. В целом, не смотря на колоссальный объем информации о физико-химических свойствах гемоглобина, до сих пор остаются нерешенными вопросы, которые требуют дополнительных исследований. Именно поэтому диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны расширяет наши представления о роли неоднородности изоформ гемоглобина в эксперименте.

Объектами исследования явились эритроциты периферической крови крыс в адаптации организма к экстремальным воздействиям. Были выявлены различия изоформ гемоглобина периферической крови и костного мозга по их соотношению и молекулярной массе, отличия фракций эритроцитов в зависимости от содержания изоформ гемоглобина, ретикулоцитов и клеток, несущих фетальные изоформы гемоглобина, распределение (количественное и процентное) изоформ гемоглобина в фракциях эритроцитов, оценены изменения структурных характеристик смесей изоформ гемоглобина и проанализированы изменения изоформ гемоглобина и фракций эритроцитов при экстремальных воздействиях.

Стоит отметить, что в работе использовались самые современные и высокотехнологичные методы исследований, такие как: спектроскопии комбинационного рассеяния света (или RAMAN-спектроскопия), электрофореза в полиакриламидном геле по- Г. Мауреру, кислотной элюции (Betke-Kleihauer test) и другие. Также в работе использованы современные методы статистического анализа данных. Важно, что полученные данные имеют не только теоретическое значение, но и обновляют данные об изменении и отличии структурных характеристик, электрофоретической подвижности и молекулярного веса изоформ гемоглобина.

Научная новизна исследования заключается в том, что автор впервые показал, что неоднородность изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови является важным компонентом адаптивных реакций организма. Выделены наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и цельной крови, а также изучены их свойства. Впервые выявлено наличие 6 фракций эритроцитов у крыс, различающихся по соотношению между изоформами гемоглобина и по молекулярному весу (в физиологических условиях и при действии на организм экстремальных факторов). Впервые обнаружено, что в пяти из шести фракций эритроцитов содержатся нормальные

типы гемоглобинов с молекулярной массой 64-68 кДа, которые составляют 65% от всех гемоглобинов, 24% приходится на лёгкие (менее 64 кДа) и 11% - на тяжёлые (более 68 кДа) изоформы гемоглобина (в физиологических условиях и при действии на организм экстремальных факторов).

Результаты работы Бриллиант Светланы Александровны внедрены в учебный процесс «Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в курсы «Патологическая физиология» и «Физиология», а также в научно-исследовательскую деятельность ИИФ УрО РАН. Материалы диссертации хорошо представлены в 37 публикациях, среди которых 12 - статьи, реферированные в базе данных ВАК, WoS и Scopus. Автореферат оформлен согласно требованиям ВАК, и содержит адекватный иллюстрирующий материал. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение: судя по автореферату, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Бриллиант С.А. «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для соответствующей отрасли знаний «патофизиология».

Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3.Патологическая физиология.

Доктор биологических наук, профессор,
Заведующая кафедрой физиологии
и патофизиологии медицинского
факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК
ФГБОУ ВО Ульяновский
Государственный университет

Генинг

Генинг Татьяна Петровна

На обработку персональных данных согласна Генинг Т.П.



Контактные данные: Ульяновский государственный университет, кафедра физиологии и патофизиологии
Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, 2; Телефон: (8422)32-70-71; E-mail: Naum-53@yandex.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

В настоящее время накапливаются данные о наличии различных изоформ гемоглобина, соотношение между которыми определяют адаптивные возможности организма к действию экстремальных факторов. С возникновением новых современных методов исследования гематологам удалось расширить общие представления о красном железосодержащем пигменте крови. Если ранее считалось, что гемоглобин является в основном переносчиком кислорода, то в настоящее время выявлены его дополнительные функции - теплопередатчик через его цикл оксигенации-дезоксигенации, окисление гемоглобина как начало старения эритроцитов, связывание экзогенных лигандов, участие в передаче сигнала и др.

Общеизвестно, что изоформы гемоглобина различаются по своим физико-химическим свойствам, однако, как они отличаются по молекулярному весу и по структурным характеристикам до сих пор остаётся мало изученной проблемой. Не исследован и вопрос об изменении соотношения между изоформами гемоглобина в костном мозге и в периферической крови при действии экстремальных факторов. В целом, не смотря на большое количество информации о гетерогенности гемоглобинов, до сих пор остается много неясных моментов, которые требуют детальной проработки. В связи с вышесказанным, считаю, что тема диссертации Бриллиант С.А. является актуальной.

Автореферат Бриллиант С.А. написан традиционно, с логическим изложением результатов собственных исследований. Все приведенные экспериментальные данные изложены в 49 таблицах и 8 рисунках, что облегчает восприятие излагаемого материала.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для её реализации и положения, выносимые на защиту, чётко излагает научную новизну исследований и практическую значимость.

Научная новизна исследований, проведенных автором, заключается в том, что впервые проведено разделение изоформ гемоглобина крыс по молекулярной массе при экстремальных воздействиях, впервые выявлено 6 различных фракций эритроцитов, содержащих разные изоформ гемоглобина, впервые проведена оценка структурных характеристик смесей изоформ гемоглобина в эритроцитах крыс с применением метода Рамановской спектроскопии.

В материалах и методах автором представлены высокотехнологичные методы исследования – метод Рамановской спектроскопии с применением конфокального рамановского микроскопа Renishaw inVia Qontor, метод лазерного анализатора микрочастиц «Ласка 1К», метод электрофореза в полиакриламидном геле и прочие. Результаты исследований грамотно обработаны статистически.

Полученные результаты исследования имеют большое фундаментальное, теоретическое и практическое значение для патофизиологии, поскольку изменения гемоглобинового профиля периферической крови и костного мозга могут являться эффективными показателями эритропоэза при различных гематологических заболеваниях (анемиях, талассемиях, гемобластозах и др.).

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объёме, дающем представление о роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям. Показано, что гетерогенность гемоглобинов животных будет обеспечивать адаптацию организма к повседневным колебаниям парциального давления кислорода, а при длительном экстремальном воздействии она будет проявляться в перестройке эритропоэза. Результаты, полученные автором, являются новыми и способствуют развитию современной науки.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют её содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены 37 печатных работ, из них 12 в изданиях, рекомендованных ВАК, и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS (Q1-Q4) и Scopus, а также 25 докладов, представленных на российских и международных конференциях. Исследования внедрены как в учебные, так и в научные организации.

Заключение. Диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны «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, соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

(3.3.3. Патологическая физиология)

02.02.2024

Подпись Д.Ю. Гребнева заверяю,

Директор департамента управления персоналом

Д.Ю. Гребнев

Е.И. Аксентий

Адрес: г. Екатеринбург, обл. Свердловская, Ул. Репина, д. 3, индекс 620028

телефон: (8342)2148691, эл. почта: dr-grebnev77@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бриллиант Светланы Александровны «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

Эритроциты не только переносят кислород по всему организму, но также обладают мощным потенциалом антиоксидатной защиты, а также с помощью гемоглобиновой буферной системы способствуют поддержанию кислотно-щелочного состояния. Благодаря разнообразным функциям эритроцитов, им принадлежит особая роль в формировании адаптации к экстремальным условиям, которая осуществляется на различных уровнях интеграции кислородного бюджета организма и сопровождается напряжением функции эритроцитарной системы.

Поставив целью своей работы оценку роли неоднородности изоформ гемоглобина крыс в адаптации организма к экстремальным воздействиям, диссертант Бриллиант С.А. впервые доказала, что их неоднородность в костном мозге и периферической крови является важным компонентом приспособительных реакций организма.

Автором установлено, что в здоровом организме фракции эритроцитов гетерогенны по содержанию в них различных изоформ гемоглобина. Показано, что изоформы гемоглобина отличаются по характеристикам как гема, так и глобина, что в итоге влияет на их функциональные свойства.

При экстремальных воздействиях на организм степень гетерогенности эритроцитов возрастает, что связано с перераспределительными и с продукционными механизмами, а некоторые, возможно, являются результатом повреждения молекулы гемоглобина. Выделены наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и цельной крови, а также изучены их свойства. Зафиксированы закономерности изменений соотношения между изоформами гемоглобина в цельной крови в зависимости от природы экстремального воздействия.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования. Научные положения и выводы, представленные в данной работе, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора, о достоверности которых можно судить по достаточному объему экспериментального материала и полученных результатов, использованию

современных информативных методов лабораторных исследований и адекватных критериев статистической обработки данных. Результаты исследования широко апробированы на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях, съездах и конгрессах и представлены в 37 печатных работах, 12 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК, и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS (Q1-Q4) и Scopus.

Разделы автореферата оформлены в соответствии с установленными требованиями, материал представлен грамотно, наглядно иллюстрирован.

Заключение

Работа Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» по своей научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Жданова
Екатерина Васильевна**

31.01.2024 г.

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Эл. почта: zhdanova.e.v@bk.ru

Тел: 8 (3452) 69-08-69

Подпись Ждановой Е.В. заверяю:
Начальник управления персоналом
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России



И.С. Майфат

О Т З Ы В

На автореферат диссертационной работы Бриллиант Светланы Александровны «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

Гемоглобин представляет собой сложный протеин, способный обратимо связывать кислород и углекислый газ, обеспечивая тканевое дыхание. К настоящему моменту, гемоглобин является одним из наиболее изученных белков с точки зрения его состава, конфигурации и функции. Тем не менее, несмотря на значительное количество работ, посвящённых гемоглобину, остаётся открытым ряд вопросов, в частности, об изменениях в различных формах гемоглобина при действии на организм млекопитающих экстремальных факторов различной физической природы.

В автореферате диссертационной работы Бриллиант С.А. представлено содержание большого исследовательского труда по изучению состояния различных изоформ гемоглобина крыс при экстремальных воздействиях различного генеза.

В работе Бриллиант С.А. впервые выделены наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и периферической крови, а также изучены их свойства при экстремальных воздействиях, включая кровопотерю, воспаление и иммобилизационный стресс. Диссертанту удалось выделить неспецифические и специфические реакции гемоглобинового профиля крыс на различные экстремальные воздействия. Кроме того, Бриллиант С.А. впервые показано, что адаптация к экстремальным воздействиям на ранних этапах определяется гетерогенностью изоформ гемоглобина, а на поздних-перестройкой гемопоэза.

Объем проведенных исследований является вполне достаточными для того, чтобы квалифицировать соискателя как опытного и знающего специалиста, способного анализировать состояние изучаемой проблемы и правильно решать поставленные задачи.

В целом, работа Бриллиант С.А. характеризуется актуальностью проблемы, логичностью поставленных задач, применением современных методов исследования и адекватностью статистической обработки полученных результатов, что свидетельствует о правильности основных положений, вынесенных автором на защиту. Выводы, сделанные автором, конкретны и подводят итоги проделанной работе. Основные результаты исследований представлены в 37 публикациях, в том числе в 12 статьях в рецензируемых

журналах, рекомендованных ВАК, либо входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, а также на большом количестве международных и российских конференциях.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы патологической физиологии. А именно, дана характеристика изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови, а также показаны различия популяций эритроцитов и перераспределение в них изоформ гемоглобина при экстремальных воздействиях. Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объёму исследований отвечает установленным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

В.н.с.-зав. лабораторией физиологии иммунной системы

ГНЦ РФ-ИМБП РАН,

д.м.н.

Пономарёв Сергей Алексеевич

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта согласен

06.03.2024

Пономарёв С.А.

Подпись Пономарёва С.А. заверяю.

Ученый секретарь ГНЦ РФ-ИМБП РАН,

д.б.н.



Левинских М.А.

Контактные данные:

ГНЦ РФ-ИМБП РАН,

123007 г. Москва, Хорошевское шоссе 76а,

Тел.: +7 (499) 195-2363,

электронная почта: doc@imbp.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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 оценки роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям не вызывает сомнений. В настоящее время преумножились данные о наличии изоформ гемоглобина, их структуре и функциях. Если ранее считалось, что этот сложный белок осуществляет лишь перенос молекулярного кислорода от органов внешнего дыхания к тканям организма. Современные методы исследования позволили уточнить понятия о гетерогенности и полифункциональности этого важного пигмента, выявить ряд его дополнительных функций: связывание экзогенных лигандов, участие в передаче сигнала, окисление гемоглобина как начало старения эритроцитов, транспортировка лекарственных препаратов и др. Установлено, что гемоглобины являются уникальными белками и способны взаимодействовать, как с оксидом азота (NO), так и с его метаболитами.

Однако, несмотря на непреходящее внимание ученых к гемоглобину, все ещё остаются неясными вопросы: Какое содержание и спектр гемоглобинов в отдельном эритроците? Как изменяется соотношение между изоформами гемоглобина в цельной крови и костном мозге? В связи с этим выбранная тема диссертационной работы Бриллиант С.А. достаточно актуальна и современна в настоящее время.

Автореферат диссертации Бриллиант С.А. написан традиционно, четко и логично. Все приведенные экспериментальные данные изложены в 49 таблицах и 8 рисунках, что облегчает восприятие излагаемого материала.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для её реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость.

Научная новизна исследований, проведенных автором, заключается в том, что впервые проведено разделение изоформ гемоглобина крыс по молекулярной массе при экстремальных воздействиях, впервые выявлено 6 различных фракций эритроцитов, содержащих разные изоформы гемоглобина, впервые проведена оценка структурных характеристик смесей изоформ гемоглобина в эритроцитах крыс с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (RAMAN-спектроскопии).

В материалах и методах автором представлены современные методы исследования: метод лазерного анализатора микрочастиц «Ласка 1К», метод электрофореза в полиакриламидном геле и метод Рамановской спектроскопии. Результаты исследований грамотно обработаны статистически.

Полученные результаты исследования имеют большое фундаментальное, теоретическое и практическое значение для патологической физиологии, поскольку изменения гемоглобинового профиля периферической крови и костного мозга могут являться эффективными показателями эритропоэза при различных гематологических заболеваниях: анемиях, талассемиях, гемобластозах и др.

Результаты, полученные автором, являются новыми и способствуют развитию современной науки.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют её содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Материалы были доложены на многих

научно-практических конференциях. По теме диссертационной работы автором опубликовано 37 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS и Scopus. Исследования внедрены как в учебный процесс, так и в научные организации.

Заключение. Таким образом, диссертация «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» Бриллиант Светланы Александровны является завершённой научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной задачи патологической физиологии. Выполнена оценка роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям, выявлены структурно-функциональные характеристики разных изоформ гемоглобина, исследованы свойства отдельных изоформ гемоглобина периферической крови и костного мозга. По актуальности, новизне и практической значимости диссертация Бриллиант Светланы Александровны полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

профессор кафедры патологии Медицинского института
Санкт-Петербургского государственного университета
доктор медицинских наук

Коровин Александр Евгеньевич

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта согласен Коровин А.Е.

Подпись А.Е. Коровин
ЗАВЕРЯЮ



Контактные данные: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9,
Телефон: +7-904-603-51-92; E-mail: korsyrik@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Неоднородность гемоглобина является общеизвестным фактом, а различия в соотношении между его изоформами отмечены в работах других исследователей. Однако, свойства отдельных изоформ гемоглобина, формирование гемоглобинового профиля в процессе онтогенеза, изменения, происходящие в организме при воздействии различных экстремальных факторов или при развитии патологии, а также механизмы, регулирующие соотношение между изоформами гемоглобина в периферической крови и в костном мозге, остаются до конца не изученными. Диссертационная работа Бриллиант С.А. позволила расширить общие представления о роли гетерогенности изоформ гемоглобина в эксперименте.

Цель и задачи исследования сформулированы автором корректно, обоснована его новизна. Основные положения, выводы и практические рекомендации являются логическим завершением собственных исследований автора, о достоверности которых можно судить по большому количеству экспериментального материала и полученных результатов, а также использованию современных высокоинформативных методов лабораторных исследований и адекватных критериев статистической обработки данных.

Автором впервые показано, что гетерогенность изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови является важным компонентом адаптивных реакций организма. Определены наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и периферической крови, охарактеризованы их свойства. Впервые выявлено 6 фракций эритроцитов крыс, которые отличаются своей молекулярной массой. Также, впервые

обнаружено, что в пяти из шести фракциях эритроцитов содержатся нормальные типы гемоглобинов с молекулярной массой 64-68 кДа - 65% от всех гемоглобинов. Лёгкие изоформы гемоглобина с молекулярным весом меньше 64 кДа составили 24%, а тяжёлые изоформы гемоглобина с молекулярным весом больше 68 кДа составили 11%. Показано, что изоформы гемоглобина отличаются по характеристикам как гема, так и глобина, что в итоге отражается на их химическом соединении.

Материалы исследований доложены на многочисленных научных и научно-практических конференциях и съездах, в том числе международных. Результаты исследования автора опубликованы в 37 научных работах, в том числе 12 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Оформление автореферата к диссертации соответствует требованиям ВАК Российской Федерации. Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Заключение: По результатам, представленным в автореферате, можно заключить, что диссертация С.А. Бриллиант «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащую решение конкретной научной задачи по исследованию гетерогенности изоформ гемоглобина периферической крови и костного мозга у крыс при экстремальных воздействиях.

Диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, изложенным в пунктах 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями 30 июля 2014 г., 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, 18 марта, 26

октября 2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
заслуженный деятель науки РФ доктор медицинских наук профессор

Цыган В.Н. Цыган

«2» февраля 2024 г

Подпись Цыганова В.И.
Завучу

СТАРШИЙ ПОМОЩНИК
НАЧАЛЬНИКА ОТДЕЛА КАДРОВ
Военно - медицинской академии

СТ. ЛЕЙТЕНАНТ

02.02.2024

« 2 » 2024 г.

И. Климов



Адрес учреждения: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Телефон: +7(812)667-71-09;

Электронный адрес: vmeda_dissovet@mil.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

С начала XX века гематологами началось пристальное изучение гетерогенности изоформ гемоглобина, при этом основной акцент делается на выявление генов, кодирующих различные гемоглобины, а также на исследовании механизмов их функционирования. С появлением новых современных методов исследования красных клеток крови удалось выявить помимо основных их функций – кислородтранспортной и буферной, ещё и дополнительные функции (теплопередатчик через цикл оксигенации-дезоксигенации, модулятор метаболизма эритроцитов, окисление гемоглобина как начало старения эритроцитов и др.), играющие огромную роль в организме.

При экстремальных воздействиях на организм степень гетерогенности эритроцитов возрастает, что связано с их перераспределением и с продукционным механизмами. Автором выделены наиболее значимые для адаптации изоформы гемоглобина костного мозга и цельной крови, а также изучены их свойства. Установлены закономерности изменений соотношения между изоформами гемоглобина в цельной крови в зависимости от природы действия разных экстремальных воздействий.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для её реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость. В материалах и методах представлены высокотехнологичные и современные методы исследования.

Впервые автором выявлено, что в организме фракции эритроцитов неоднородны по содержанию в них различных изоформ гемоглобина. Впервые им показано, что изоформы гемоглобина отличаются по характеристикам как гема, так и глобина, что в итоге влияет на их функциональные свойства. Впервые автором выявлено, что в пяти из шести фракций эритроцитов содержатся нормальные типы гемоглобинов с молекулярной массой 64-68 кДа, которые составляют 65% от всех гемоглобинов, при этом, на лёгкие изоформы гемоглобина (с молекулярной массой менее 64 кДа) приходится 24%, а на тяжелые изоформы гемоглобина (с молекулярной массой более 68 кДа) - 11%. Проведен сравнительный анализ структурных характеристик изоформ гемоглобина периферической крови. Результаты, полученные автором, являются новыми и способствуют развитию современной науки.

Основные положения диссертации отражены в 37 печатных работах, из них 12 в изданиях, рекомендованных ВАК, и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS и Scopus, представлены на российских и международных конференциях. Исследования внедрены как в учебные заведения, так и в научные организации.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы патологической физиологии. А именно, дана характеристика изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови, а также показаны различия популяций эритроцитов и перераспределение в них изоформ гемоглобина при экстремальных воздействиях. Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объёму исследований отвечает установленным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Главный научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, доктор биологических наук, профессор, Лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, Заслуженный деятель науки РФ

07.02.2024 г.

Шмаков Дмитрий Николаевич

На обработку указанных персональных данных согласен и включение их в аттестационное дело диссертанта

Шмаков Д.Н.

Подпись Д.Н. Шмакова заверено.

*Заместитель директора
по научной работе
ИФ Коми НЦ УрО РАН
07.02.2024*



С.Н. Харин

Контактные данные: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50. ИФ Коми НЦ УрО РАН. тел.: (8212)24-00-85; E-mail: shmakov@physiol.komisc.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

С возникновением новых современных методов исследования удалось расширить общие представления о гемоглобинах. Если прежде считалось, что гемоглобин является переносчиком кислорода, то в настоящее время выявлены и другие его функции: транспорт гормонов, участие в передаче сигналов, теплопередатчик через его цикл оксигенации-дезоксигенации, модулятор метаболизма эритроцитов, окисление гемоглобина как начало старения эритроцитов и прочие.

В настоящее время достаточно обширно исследованы отличия изоформ гемоглобина по их физико-химическим свойствам, но как они отличаются по своим структурным характеристикам и по молекулярной массе представляется мало изученной проблемой. До сих пор также остается неясным момент как изменяется соотношение между изоформами гемоглобина костного мозга и периферической крови при действии на организм экстремальных факторов. Все это определяет актуальность данной работы.

Автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, стандартным построением таблиц и наглядно представленными рисунками, что облегчает восприятие излагаемого материала.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для её реализации и положения, выносимые на защиту, четко излагает научную новизну исследований и практическую значимость. В материалах и методах представлены современные методы, такие как: электрофорез в ПААГ, Рамановской спектроскопии с применением конфокального рамановского микроскопа Renishaw inVia Qontor, лазерного анализатора микрочастиц «Ласка 1К» и др. Автор использовал достаточный набор современных методов, обеспечивающих надежность полученных результатов. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме, дающем представление об роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям. Также автором впервые показано, что 6 фракций эритроцитов крыс различаются по соотношению между изоформами гемоглобина и по молекулярному весу (в физиологических условиях и при действии на организм экстремальных факторов). Впервые им выявлено, что в пяти из шести фракций эритроцитов содержатся нормальные типы гемоглобинов с молекулярной массой 64-68 кДа, которые составляют 65% от всех гемоглобинов, при этом, на лёгкие изоформы гемоглобина (с молекулярной массой менее 64 кДа) приходится 24%, а на тяжелые изоформы гемоглобина (с молекулярной массой более 68 кДа) - 11%. Проведен сравнительный анализ структурных характеристик изоформ гемоглобина периферической

крови. Показано, что изоформы гемоглобина отличаются по характеристикам как гема, так и глобина, что в итоге отражается на их лиганд связывающей способности. Результаты, полученные автором, являются новыми и способствуют развитию современной науки.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют её содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 37 печатных работах, из них 12 в изданиях, рекомендованных ВАК, и/или индексируемых в международных электронных базах данных WoS (Q1-Q4) и Scopus, а также 25 докладов, представленных на российских и международных конференциях. Исследования внедрены как в учебные, так и в научные организации.

Вместе с тем, при знакомстве с авторефератом, возникло несколько вопросов:

1. Каким образом организм регулирует процентное соотношение фракций эритроцитов в зависимости от состояния организма (норма/воспаление/гипоксия)?
2. Как Вы считаете, какой биологический смысл заключается в увеличении доли легких изоформ гемоглобина при активации лейкопоэза?

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является завершённой научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной проблемы патологической физиологии. А именно, дана характеристика изоформ гемоглобина костного мозга и периферической крови, а также показаны различия популяций эритроцитов и перераспределение в них изоформ гемоглобина при экстремальных воздействиях. Работа по своей научной новизне, научной и практической значимости, объёму исследований отвечает установленным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, ... ред. 18.03.2023), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

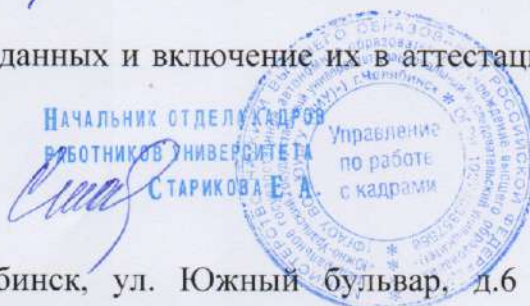
Доктор биологических наук, с.н.с.
НИЛ перспективных исследований
молекулярных механизмов стресса,
Южно-Уральский Государственный
университет (НИУ), г. Челябинск

Комелькова Мария Владимировна

На обработку указанных персональных данных и включение их в аттестационное дело
диссертанта согласна Комелькова М.В.

Подпись М.В. Комельковой

ЗАВЕРЯЮ



Контактные данные: Индекс, г. Челябинск, ул. Южный бульвар, д.6 ; Телефон:
+7(908)578-86-95; E-mail: komelkovamv@susu.ru