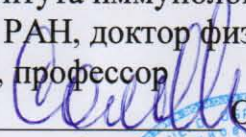


УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, доктор физико-математических
наук, профессор


О.Э. Соловьёва
«12» декабря 2023 года



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Диссертация «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» выполнена в лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее - ИИФ УрО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Бриллиант С.А. работала в лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН в должности научного сотрудника.

В 2007 году Светлана Александровна окончила биологический факультет Уральского государственного университета им. А.М. Горького.

В 2013 году окончила очную аспирантуру Уральского государственного университета им. А.М. Горького.

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов (История и философия науки (биологические науки) - 29.05.2008; иностранный язык (английский язык) - 15.05.2008; Физиология 03.00.13. - 23.10.2009; Патологическая физиология 3.3.3. - 24.04.2023) выдана 05.12.2023 (справка об обучении №14).

Научный руководитель:

- Юшков Борис Германович чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН;

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Оценка выполненной соискателем работы.

Результаты исследования свидетельствуют, что в периферической крови и в костном мозге у крыс в нормальных условиях и при действии на организм

экстремальных факторов выявляются 6 изоформ гемоглобина, отличающихся соотношением между изоформами и молекулярной массой. На основную массу гемоглобинов с молекулярным весом 64 - 68 кДа приходится 65% от всех гемоглобинов, на лёгкие (<64 кДа) - 24%, на тяжёлые изоформы (> 68 кДа) - 11%. В цельной крови крыс циркулируют 6 фракций эритроцитов, отличающихся содержанием в клетках отдельных изоформ гемоглобина, ретикулоцитов и клеток, несущих фетальные изоформы гемоглобина; отдельная фракция эритроцитов содержит только две изоформы гемоглобина, соотношение между ними существенно сказывается на суммарных структурных характеристиках смеси. Изоформы гемоглобина различаются своими структурными характеристиками гема и глобина, что отражается на их лиганд связывающей способности. Изменения изоформ гемоглобина при действии на организм экстремальных факторов зависят от природы последних: при активации эритропоэза соотношение между изоформами смещается в сторону основных изоформ (F3 и F4 фракции эритроцитов), обладающих наибольшей лиганд связывающей способностью; при стимуляции лейкопоэза, когда гипоксия не развивается, увеличивается доля лёгких изоформ (F6 фракция эритроцитов), что приводит к снижению их кислород связывающей функции.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в получении ею исходных экспериментальных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием современных лабораторных методов и выбором адекватных методов статистической обработки данных. Проверка первичной документации проведена комиссией в составе зав. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., профессора Гусева Е.Ю., г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкиной И.А. и ученого секретаря ИИФ УрО РАН, к.б.н. Храмцовой Ю.С. (в соответствии с приказом ИИФ УрО РАН от 1.12.2023г. № 44). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 04.12.2023 г.

Актуальность проблемы. Гемоглобин, казалось бы, наиболее давно и хорошо изученный белок, в последние годы все больше привлекает внимание исследователей. Это касается, прежде всего, его роли в регуляции

физиологических функций и адаптации организма к экстремальным воздействиям. Оказалось, что у многих видов животных в крови циркулирует различное количество изоформ гемоглобина. Типы и соотношение между ними могут варьировать от эмбриональной к постнатальной жизни.

Если на первых порах просто констатировалась гетерогенность гемоглобинов циркулирующей крови, то сейчас предпринимаются попытки оценить физиологический смысл этого явления. Известно, что гемоглобины состоят из смеси близких по структуре молекул, которые методом электрофореза на различных носителях (полиакриламид, агар, бумага, крахмал) разделяют на компоненты. Электрофоретические различия между отдельными компонентами определяются, в первую очередь, отличием первичной структуры белковой молекулы. Тем самым, фракционный состав гемоглобина находится под строгим генетическим контролем.

Многообразие видов гемоглобина ставит ряд вопросов:

1. Каково происхождение различных форм гемоглобина, возникают ли они в процессе эритропоэза и отражают разные популяции эритроцитов или образуются в процессе старения клеток, а также при действии экстремальных факторов в результате полимеризации и деградации белка?
2. Меняется ли соотношение между гемоглобинами при кратковременном действии экстремального фактора и на начальных стадиях адаптации организма к нему?
3. Каково взаимное влияние различных изоформ гемоглобина, находящихся в одном эритроците, друг на друга?
4. Каково содержание и спектр гемоглобинов в одном эритроците?
5. Также не исследован вопрос и о структурных характеристиках гемоглобина разных популяций эритроцитов.

В целом, несмотря на огромный объем информации о разнообразии гемоглобинов и их физико-химических свойствах, эти вопросы до сих пор остаются нерешенными и требуют дополнительных исследований.

Новизна. В ходе исследования автором 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 экстремальных факторов).

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 получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования носят фундаментальный характер и расширяют представления о различиях изоформ гемоглобина и фракций эритроцитов. Практическая значимость работы обусловлена новыми данными об изменении и отличии структурных характеристик, электрофоретической подвижности и молекулярного веса изоформ гемоглобина. Неоднородность изоформ гемоглобина обуславливает и гетерогенность фракций эритроцитов. Полученные данные могут быть использованы в образовательном процессе для подготовки специалистов медико-биологического профиля.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Бриллиант С.А. заключается в том, что полученные результаты расширяют представления о роли полиморфизма гемоглобина и фракций эритроцитов при экстремальных воздействиях, что может найти свое применение в оценке эритропоэза при гематологических заболеваниях. Научные работы Светланы Александровны опубликованы в центральных и региональных изданиях, доложены на международных и всероссийских конференциях. Число цитирований из публикаций, входящих в ядро РИНЦ – 42, индекс Хирша по ядру РИНЦ – 3.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в научно-исследовательской работе лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН, а также в учебной работе Департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» при чтении лекций по курсам «Патологическая физиология» и «Физиология».

Специальность, которой соответствует диссертация. По объёму и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Бриллиант Светланы Александровны на тему «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» полностью соответствует заявленной специальности: 3.3.3 Патологическая физиология, биологические науки.

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 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 представлено 25 докладов на российских и международных конференциях. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Наиболее значимые публикации:

1. Yushkov, B.G. Heme and globin conformations in fractionated rat erythrocytes by Raman spectroscopy / B. G. Yushkov, M.G. Zuev, S.A. Brilliant, A.A. Vasin // Biophysics. – 2023. - V. 68, N.1. - P. 24–30. DOI: 10.1134/S0006350923010207. (IF Scopus - 0.7, Q4; RSCI; ИФ РИНЦ – 0.583, К-1).
2. Hemoglobin isoforms in rat erythrocytes in acute aseptic inflammation / B.G. Yushkov, S.A. Brilliant // Bulletin of experimental biology and medicine. - 2022. - V.173, N. 1. - P.10-13. DOI: 10.1007/s10517-022-05481-8. (IF Scopus - 0.7, Q4; ИФ РИНЦ – 0.673, К-1).
3. Юшков, Б.Г. Изменения изоформ гемоглобина в периферической крови при экспериментальной постгеморрагической анемии / Б.Г. Юшков, С.А. Бриллиант, А.С. Минин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2021. - Т. 171, № 4. - С. 424-428. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-424-428. (IF Scopus - 0.7, Q2; ИФ РИНЦ – 0.534).
4. Бриллиант, С.А. Гемоглобиновый ответ организма на иммобилизационный стресс / С.А. Бриллиант, Б.Г. Юшков // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2020. - Т.17, № 4. - С.266-271. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-266-271. (ИФ РИНЦ – 0.311).
5. Бриллиант, С.А. Исследование неоднородности гемоглобинового профиля костного мозга после инициирования воспалительного процесса / С.А. Бриллиант, Б.Г. Юшков, Н.В. Тюменцева // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2020. - Т.17, №1. - С.18-25. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-18-25. (ИФ РИНЦ – 0.311).
6. Юшков, Б.Г. Особенности распределения различных изоформ гемоглобина в эритроцитах крыс / Б.Г. Юшков, С.А. Бриллиант // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2020. - Т. 106, № 10. - С. 1312–1320. DOI: 10.31857/S0869813920090095. (RSCI, ИФ РИНЦ – 0.442).
7. Бриллиант, С.А. Изменение гемоглобинового профиля костного мозга и периферической крови крыс в условиях острого асептического воспаления / С.А. Бриллиант, Б.Г. Юшков, Н.В. Тюменцева // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13 (22), № 2-3. - С.1048-1050. DOI:10.31857/S102872210006477-9. (Scopus, RSCI, PubMed, ИФ РИНЦ – 0.246).

Конкурсная поддержка. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках бюджетной темы №1 «Имунофизиологические и патофизиологические

механизмы регуляции и коррекции функций организма», № государственной регистрации 122020900136-4.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Бриллиант С.А. - сформировавшийся исследователь. Ее диссертационная работа является самостоятельно выполненным квалификационным исследованием, имеющим существенное значение для специальности 3.3.3. Патологическая физиология, поскольку в работе дана оценка роли неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям и доказано, что изоформы гемоглобина костного мозга и периферической крови различаются по электрофоретической подвижности и по молекулярной массе в физиологических условиях и при патологии.

Диссертационная работа Бриллиант С.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023, 26.10.2023), а её автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация «Роль неоднородности изоформ гемоглобина в адаптации организма к экстремальным воздействиям» Бриллиант Светланы Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

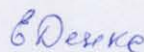
Присутствовало на заседании 26 членов комиссии. Результаты голосования: «за» - 26 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 11 от 6 декабря 2023 года.

Председатель проблемной комиссии
ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., профессор



В.А. Черешнев

Секретарь комиссии



Е.Н. Денкс