

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Баталовой Анастасии Александровны на тему «МОДУЛЯЦИЯ ЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертация Анастасии Александровны Баталовой посвящена детальному анализу эстеразной активности сывороточного альбумина (СА), в том числе возможности модуляции данной активности с помощью физиологических и фармакологических лигандов сывороточного альбумина. Следует подчеркнуть, что несмотря на стабильно высокое внимание исследователей к различным свойствам альбумина, именно в эволюционном аспекте связывание лигандов с альбуминами и ферментативные свойства альбуминов редко подвергаются сравнению. Более того, если трехмерная структура альбуминов из сыворотки крови человека и быка установлены с помощью рентгеноструктурного анализа, то для альбумина крыс до сих пор нет такой трехмерной структуры. Заметим, что даже расчетная трехмерная модель КСА свидетельствует о ряде отличий в связывающих сайтах альбумина крыс по сравнению с альбуминами человека и быка. Учитывая, что практически все фармакологические препараты исследуются в опытах на крысах, а ведь выявленные свойства могут привести к гидролизу препаратов под действием альбумина, необходимо принимать во внимание эстеразную активность альбумина. Помимо проблематики очевидных пробелов в знаниях о структурной и функциональной организации альбуминов, не менее интересен и аспект действия альбумина как антидота с ферментативной активностью.

### **Общая характеристика диссертационного исследования**

Диссертация изложена на 147 страницах, построена по традиционному плану, содержит разделы «Оглавление», «Список сокращений», «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Работа содержит 17 таблиц, 2 схемы, 35 рисунков. Раздел «Список литературы» содержит 167 ссылок на работы, среди которых 12 отечественных, а остальные – зарубежные, преимущественно это публикации последних 20 лет.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

В разделе «Введение» обоснована актуальность исследования эстеразной активности альбумина, в том числе исследования влияния на этот процесс взаимодействия альбумина с его физиологическими и фармакологическими лигандами. В этом разделе автору удалось соблюсти разумный баланс, не осложняя данный раздел излишними деталями, однако, при этом четко сформулировать проблематику и возможность практического приложения результатов диссертации, например применительно к расшифровке участия альбумина в защите от боевых отравляющих веществ.

В разделе «Обзор литературы» приводятся современные данные о физико-химических, ферментативных и биологических свойствах альбумина. Применительно к эстеразной активности обозначена проблематика адекватности мониторинга активности по хромогенной группировке. Для получения полной информации авторы использовали метод ЯМР для выявления распада комплекса между ферментом и неокрашенной частью эфиров, используемых в качестве субстратов эстеразной активности альбумина. В целом Обзор литературы производит хорошее впечатление, удачно структурирован и иллюстрирован.

В разделе «Материалы и методы» приведена необходимая и достаточная для воспроизведения информация. Положительное впечатление производит разнообразие методов, среди которых и биохимические методы анализа ферментативной активности и физико-химических свойств белка и методы компьютерного моделирования, включая метода молекулярной динамики и докинга. Приятно поражает объемом раздел «Результаты и обсуждения», в котором логично изложены данные о прецизионном анализе с помощью метода ЯМР гидролиза альбумином эфиров и установления истинной или псевдоэстеразной активности. На следующем этапе авторы производят скрупулезный анализ возможности влияния различных лигандов альбумина на активный центр эстеразы. Далее проводится подтверждающая часть работы с экспериментальным определением кинетических параметров реакции, в том числе константы ингибирования. Завершает раздел исследование модуляции эстеразной активности альбумина под действием диазпама и карбоксима, как модуляторов активности альбумина. Помимо этого исследована и роль окисления сульфгидрильной группы альбумина и влияние жирных кислот.

Считаю необходимым отметить, следующие положительные моменты: 1) работа прекрасно иллюстрирована, в ней легко ориентироваться и убеждаться в справедливости заключений автора; 2) среди 6 работ, опубликованных по диссертации есть статья в журнале Q1 с импакт-фактором выше 7. Успешное прохождение автором процедуры

рецензирования в этом престижном издании является объективно высокой оценкой качества проведенных работ мировым научным сообществом.

Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленным задачам и подкрепляются полученными результатами.

**Достоверность и научная новизна** работы заключается в том, что впервые доказано наличие истинной эстеразной активности у альбумина, подробно изучено влияние на данную активность окисления альбумина, его взаимодействия с жирными кислотами, антиоксидантами, а также средствами помощи после поражения БОВ. Достоверность подкрепляется как использованием широкого арсенала современных методов, адекватных по возможности решения поставленных авторами задач.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Работа имеет очевидное практическое значение, поскольку учет наличия у альбумина эстеразной активности необходим при доклиническом исследовании, в том числе с учетом видовых особенностей, характерных для альбумина крысы. Модуляция эстеразной активности альбумина может быть полезна для разработки подходов для защиты от поражения БОВ.

#### **Оформление диссертации и автореферата**

Диссертационная работа и автореферат изложены хорошим литературным языком, оформлены согласно существующим требованиям. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации. Возможно в конце раздела результаты либо в разделе обсуждение стоило бы суммировать обнаруженные эффекты в виде одной таблицы, но данное замечание не снижает высокой оценки работы и носит рекомендательный характер на случай представления автором результатов следующих работ.

По результатам знакомства с диссертационной работой не возникло каких-либо существенных замечаний по сути изложения результатов и интерпретации полученных данных. В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Учитывая, что не только крысы, но и другие мелкие животные используются в доклинических исследованиях – известно ли автору об особенностях альбумина мышей, морских свинок и других мелких лабораторных животных?

2. Учитывая разнообразные эффекты лигандов альбумина на его эстеразную активность возможно ли по мнению диссертанта разработать интегральный тест анализа такой активности в образцах человека или лабораторных животных для оценки тяжести их состояния.

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают высокой оценки работы.

### Заключение

Диссертационная работа Баталовой Анастасии Александровны «МОДУЛЯЦИЯ ЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия, является завершённой научно-квалификационной работой, которая решает актуальную научную задачу выяснения механизмов эстеразной активности альбумина. По актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней...», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04. 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Баталова Анастасия Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети "Интернет" моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №1 от 9 января 2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук

Заведующий лабораторией биохимической генетики

ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины»

Соколов Алексей Викторович

«13» декабря 2022 г.

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

Тел: +7-812-234-56-06, +7-911-967-05-94;

<http://icmspb.ru/>

E-mail: [biochemsokolov@gmail.com](mailto:biochemsokolov@gmail.com)

