

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Баталовой Анастасии Александровны «МОДУЛЯЦИЯ СВЯЗЫВАЮЩЕЙ И ЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Известно, что сывороточный альбумин (СА) вносит существенный вклад в фармако- и токсикокинетику многих лекарственных препаратов и токсических веществ, выступая в качестве связывающего агента и транспортного средства. Достаточно давно было выдвинуто предположение о наличии у альбумина эстеразной активности, но многие ученые продолжают считать, что эта активность является исключительно псевдоэстеразной. Изучение молекулярных механизмов гидролитической активности СА является актуальной задачей современной биохимии, а также смежных наук, одной из которых является токсикология. В токсикологии наибольший интерес представляет проблема эстеразной активности альбумина по отношению к фосфорорганическим соединениям (ФОС), т.к. они используются в сельском хозяйстве и промышленном производстве. Одной из важнейших особенностей альбумина является его чрезвычайно высокая лабильность, что сопряжено с подверженностью конформационным изменениям после связывания различных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. Однако механизмы такой регуляции весьма слабо изучены, а если принимать во внимание межвидовые различия, то проблема и ее актуальность существенно возрастают. Перспектива ее решения - направленное воздействие на альбумин с помощью молекул, модулирующих его связывающие и/или эстеразные свойства, что может стать одним из способов влияния на токсикокинетику ФОС в кровеносном русле.

Цель диссертационной работы А.А. Баталовой - изучение молекулярных механизмов гидролитической активности сывороточного альбумина и механизмов ее модуляции, в том числе по отношению к ФОС. В работе А.А. Баталовой впервые с помощью методологии ЯМР представлены убедительные доказательства наличия у альбумина истинно эстеразной активности. С применением биохимических и расчетных методов (докинг и молекулярная динамика) исследовано влияние различных модуляторов на связывающую и гидролитическую активность альбуминов разных видов по отношению к сложным эфирам и эфирам фосфорной кислоты. Установлено, что сайт Садлоу I альбумина в большей степени подвержен аллостерической модуляции по сравнению с сайтом Садлоу II. Изучены видовые особенности влияния модуляторов на эстеразную активность альбумина. С точки зрения токсикологии наибольший интерес представляет установленное А.А.Баталовой усиление скорости гидролиза НФА реактиватором карбоксимом в токсикологически релевантных концентрациях.


Полученные результаты позволяют лучше понять механизмы функционирования сывороточного альбумина. Обнаруженное в работе ослабление связывания сложных эфиров в результате окисления альбумина дает основание полагать, что воздействие окислителей может ослаблять связывание альбумином ФОС, препятствуя доставке молекул отравляющего вещества к нейрональным и нейромышечным синапсам. В случае подтверждения этих предположений в дальнейшей работе альбумин может стать дополнительной мишенью для модификации лекарственных препаратов, способствующих детоксикации ФОС.

Диссертационное исследование Баталовой А.А. выполнено на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных физико-химических и теоретических методов, таких как молекулярный докинг и молекулярная динамика, ЯМР-спектроскопия, спектрофотометрия, электрофорез. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Сформулированные научные положения и выводы обоснованы и полностью соответствуют полученным результатам.

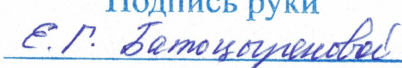
Вопросов и замечаний по содержанию, выводам и оформлению автореферата нет. Представленное диссертационное исследование по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню исследований соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а его автор, Баталова Анастасия Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

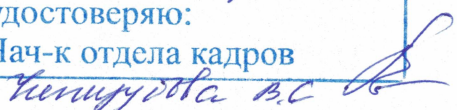
Ведущий научный сотрудник  
лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии  
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России

Кандидат биологических наук доцент

 Е.Г. Батоцыренова



Подпись руки  
  
удостоверяю:  
Нач-к отдела кадров

  
13.12.2022

Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1. Тел./факс: +7 (812) 365-06-80, E-mail: institute@toxicology.ru