

ПРОТОКОЛ № 1

заседания совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
24.2.318.08 созданного на базе ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского»

г. Симферополь

«19» января 2023 г.
14.00

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 16 членов диссертационного совета из 21 человека.

Чуян Е.Н., Ефетов К.А., Хусаинов Д.Р., Буков Ю.А., Гончаров Н.В., Гордиенко А.И., Кацев А.М., Коношенко С.В., Коренюк И.И., Кубышкин А.В., Павленко В.Б., Погодина С.В., Руднева И.И., Солдатов А.А., Сышко Д.В., Шаповалова Е.Ю.

Повестка заседания:

1. Защита диссертационной работы **Баталовой Анастасии Александровны** «Модуляция связывающей и эстеразной активности сывороточного альбумина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия. Научный руководитель – д.б.н., профессор Гончаров Николай Васильевич.

СЛУШАЛИ:

1. **Председатель совета Чуян Е.Н.: Чуян Е.Н.:** Уважаемые члены диссертационного совета! На заседании из 21 члена совета присутствуют 16, из которых 9 докторов наук по специальности 1.5.4 – Биохимия. Таким образом, кворум есть. На повестке дня защита диссертационной работы **Баталовой Анастасии Александровны** «Модуляция связывающей и эстеразной активности сывороточного альбумина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия. Научный руководитель – д.б.н., профессор Гончаров Николай Васильевич.

Официальный оппонент д.б.н., профессор Муронец Владимир Израилевич в силу закрытия аэропортов и плотного рабочего графика не может лично присутствовать на защите лично, но готов участвовать дистанционно, о чем известил в официальном письме от 12.12.2022 года.

Официальный оппонент д.б.н., Соколов Алексей Викторович в силу неожиданной болезни, также, присутствует на заседании дистанционно, о чем известил в официальном письме от 18.01.2023 года.

Слово предоставляется ученому секретарю диссертационного совета Хусаинову Денису Рашидовичу для оглашения перечня документов, представленных соискательницей в совет.

Ученый секретарь Хусаинов Д.Р.: Уважаемые члены диссертационного совета! В диссертационный совет 24.2.318.08 соискателем **Баталовой Анастасией Александровной** представлены следующие документы:

1. Заявление соискателя ученой степени.
2. Подписанная председателем совета скрин-копия о размещении текста диссертации на сайте КФУ имени В.И. Вернадского (распечатка страницы сайта с указанием даты размещения 11.02.2022 г.).
3. Личный листок соискателя.
4. Заверенная копия диплома о высшем образовании (регистрационный номер 1621007 от 29 июня 2017 г.).
5. Заверенная копия диплома (с приложением и справкой о сдаче кандидатского минимума) об окончании аспирантуры (регистрационный номер 13/2021 от 05 октября 2021 г.).

6. Положительное заключение ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН».

7. Отзыв научного руководителя д.б.н., профессора Гончаренко Н.В.

8. Перечень опубликованных работ и их заверенные копии.

9. Справка о проверке текста диссертации в системе «Антиплагиат» (оригинальность текста – 86,25 %).

10. Справка о передаче диссертации и двух экземпляров автореферата в научную библиотеку ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

11. Списки рассылки автореферата.

12. Отзывы двух официальных оппонентов.

13. Отзыв ведущей организации.

14. Отзывы на автореферат диссертационной работы.

15. Диссертационная работа и автореферат диссертации.

Документы имеются в наличии, соответствуют требованиям, предусмотренных п. 18 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842; п. 29 Положения о совете по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденного Приказом Минобрнауки РФ от 10 ноября 2017 г. № 1093 (ред. от 07.06.2021).

2. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Денис Рашидович. Есть ли вопросы к ученому секретарю? Вопросов нет. Слово для доклада основных положений диссертационной работы предоставляется Баталовой Анастасии Александровне, регламент – 20 минут.

Доклад Баталовой А.А. и ответы на вопросы членов диссертационного совета.

По материалам диссертации вопросы задали:

д.б.н., профессор Коношенко С.В.; д.б.н., профессор Гордиенко А.И.; д.б.н., профессор Солдатов А.А.; д.б.н., профессор Кацев А.М.; д.мед.н., профессор Кубышкин А.В.; д.б.н., профессор Ефетов К.А.; д.б.н., профессор Руднева И.И.

3. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, вопросов к соискательнице больше нет? Вопросов нет. Слово предоставляется научному руководителю д.б.н., профессору Гончарову Николаю Васильевичу

Выступление д.б.н., профессора Гончарова Николая Васильевича.

4. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Николай Васильевич. Для оглашения решения организации, в которой выполнялась диссертационная работа Баталовой Анастасии Александровны и поступивших отзывов ведущей организации и на автореферат слово предоставляется ученому секретарю Хусаинову Денису Рашидовичу.

Ученый секретарь Хусаинов Д.Р.: Уважаемые члены диссертационного совета! В деле Баталовой Анастасии Александровны наличествует положительное заключение организации, на базе которой выполнялось диссертационное исследование – ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН» (кратко озвучивается решение).

Положительный отзыв ведущей организации: ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН». Кратко зачитывается текст отзыва.

Получены положительные отзывы на автореферат диссертационной работы от:

д.х.н. Савельевой Е.И.; к.физ.-мат.н., доцента Поляничко А.М.; к.б.н., доцента, в.н.с. Ботацыреновой Е.Г.; д.м.н., доцента Кашуро В.А.; д.б.н., профессора, г.н.с. Орехова А.Н.

Баталова А.А. ответила на все вопросы и замечания.

5. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Анастасия Александровна! Слово для оглашения отзыва предоставляется официальному оппоненту д.б.н., профессору Муронцу Владимиру Израилевичу.

Выступление официального оппонента д.б.н., профессора Муронца В.И. с отзывом на диссертационную работу Баталовой А.А.

Ответы Баталовой А.А.

Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Анастасия Александровна! Есть ли вопросы к соискательнице. Вопросов нет. Слово для оглашения отзыва предоставляется официальному оппоненту д.б.н., Соколову Алексею Викторовичу.

Выступление официального оппонента д.б.н., Соколова А.В. с отзывом на диссертационную работу Баталовой А.А.

Ответы Баталовой А.А.

6. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Анастасия Александровна! Есть ли вопросы к соискательнице. Вопросов нет. Предлагаю членам диссертационного совета выступить с оценкой материалов диссертационной работы Баталовой Анастасии Александровны.

По материалам диссертации выступили:

д.б.н., профессор Коношенко С.В.; д.б.н., профессор Шаповалова Е.Ю.; д.б.н., профессор Солдатов А.А.; д.б.н., профессор Кубышкин А.В.; д.б.н., профессор Гордиенко А.И.; д.б.н., профессор Кацев А.М.; д.б.н., профессор Ефетов К.А.; д.б.н., профессор Руднева И.И.; д.пед.н., профессор Сышко Д.В. Все выступившие оценили диссертационную работу положительно.

7. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо! Есть еще желающие выступить? Желающих нет. Приступим к формированию счетной комиссии для проведения тайного голосования по защите диссертационной работы Баталовой Анастасии Александровны. В состав счетной комиссии предлагаются:

Председатель счетной комиссии – Сышко Д.В.,

члены счетной комиссии – Гордиенко А.И., Павленко В.Б.

Есть вопросы и предложения по составу счетной комиссии? Вопросов, предложений нет. Прошу голосовать за предложенный состав счетной комиссии.

Состав счетной комиссии принят единогласно.

Перерыв на тайное голосование по присуждению Баталовой Анастасии Александровне ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия.

Выступление председателя счетной комиссии Сышко Д.В.:

Комиссия в составе председателя счетной комиссии – Сышко Д.В., членов счетной комиссии – Гордиенко А.И., Павленко В.Б. по результатам тайного голосования внесла в протокол счетной комиссии следующее: «за» – 16 человек; «против» – 0 человек; недействительных бюллетеней – 0. Принято единогласно.

Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо, Дмитрий Владимирович! Есть вопросы и замечания к счетной комиссии? Вопросов нет. Прошу голосовать за утверждение протокола счетной комиссии.

По результатам открытого голосования: «за» – 16 человек; «против» – 0 человек; «воздержалось» – 0 человек. Протокол счетной комиссии принят единогласно.

8. Председатель совета Чуян Е.Н.: Спасибо! Для завершения заседания необходимо обсудить проект заключения (роздан всем членам совета) диссертационного совета по защите диссертационной работы Баталовой Анастасии Александровны. Есть ли замечания и вопросы к проведению заседания, к тексту заключения?

По тексту заключения с замечаниями редакционного характера выступили д.б.н., профессор Чуян Е.Н.

Прошу голосовать за утверждение проекта заключения диссертационного совета по защите диссертационной работы Баталовой Анастасии Александровны с учетом высказанных редакционных замечаний.

По результатам открытого голосования:

«за» – 16 человек;

«против» – 0 человек;

«воздержалось» – 0 человек.

Заключение диссертационного совета принято единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ:

Считать, что диссертационная работа Баталовой Анастасии Александровны «Модуляция связывающей и эстеразной активности сывороточного альбумина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9

«Порядка присуждения ученых степеней»), и присудить Баталовой Анастасии Александровне ученую степень кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия.

Принять заключение диссертационного совета 24.2.318.08 созданного на базе ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Е.Н. Чуян

Д.Р. Хусаинов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.318.08,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
В.И. ВЕРНАДСКОГО» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19 января 2023 г. № 1

О присуждении **Баталовой Анастасии Александровне**, гражданке
Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация **«Модуляция связывающей и эстеразной активности сывороточного альбумина»** по специальности 1.5.4 – Биохимия принята к защите (протокол заседания №9 от 30 сентября 2022 г.) диссертационным советом 24.2.318.08, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4, Приказ Министерства науки и высшего образования №655/нк от 30 октября 2020 г.

Соискатель Баталова Анастасия Александровна, 12 августа 1986 года рождения, в 2017 году окончила магистратуру Санкт-Петербургского государственного университета по направлению «Физика».

Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (год окончания 2021) в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН) по специальности 03.01.04 Биохимия, работает в должности младшего научного сотрудника в подразделении «Лаборатория сравнительной биохимии

ферментов» ИЭФБ РАН. Диссертация выполнена на базе ИЭФБ РАН.

Научный руководитель – Гончаров Николай Васильевич, доктор биологических наук, ИЭФБ РАН, главный научный сотрудник, зав. лабораторией сравнительной биохимии ферментов.

Официальные оппоненты:

Владимир Израилевич Муронец, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Отзыв положительный.

1. Обзор литературы написан хорошо, с необходимым подробным и критическим анализом работ предшественников, но в нём не хватает хотя бы краткого сравнительного анализа каталитических характеристик альбумина с характеристиками каталитических антител и искусственных ферментов. Альбумин по своим свойствам ближе к этим белкам, чем к настоящим ферментам. Было бы интересно сравнить каталитическую эффективность альбумина в отношении ФОС с эффективностью каталитических антител, созданных специально для разрушения этих ядовитых веществ.

2. На рисунке 3.6 представлены не только мономеры, но и олигомеры альбумина в присутствии дитиотреитола. Электрофорез проводился в присутствии додецилсульфата натрия и, следовательно, их наличие стоит пояснить. Непонятно, зачем приведена крайняя левая дорожка с маркерами.

3. Для доказательства отсутствия примесных белков в препарате альбумина предпочтительно было бы провести вестерн-блоттинг с использованием специфических антител к этому белку. Возможно, минорные полосы на рис.3.6. являются не чужеродными белками, а продуктами протеолиза альбумина. Можно было бы так же провести электрофорез в

нативных условиях и осуществить эстеразную реакцию белком, элюированным из полосы, соответствующей альбумину.

4. Следовало бы обсудить отсутствие ингибирующего действия ингибиторов других эстераз в отношении эстеразной активности альбумина.

5. При восстановлении альбумина дитиотреитолом в выбранных условиях авторы определяют 1,27 сульфгидрильных групп на молекулу белка вместо одной и объясняют этот эффект примесью дитиотреитола. При правильном проведении эксперимента такие примеси в препаратах не остаются. Более логичным представляется появление свободных сульфгидридных групп из-за частичного восстановления дисульфидных связей. Этим можно объяснить некоторые противоречия результатов *in vitro* и *in silico*, о которых сказано выше.

6. Есть противоречия данных молекулярной динамики и экспериментов *in vitro*, согласно данным моделирования, окисление тиоловой группы Cys34 слабо влияет на взаимодействие субстрата с сайтом Садлоу 2. Возможно, это связано с недостаточностью экспериментов *in vitro*, так как препараты альбумина могли содержать остатки цистеина разной степени окисления (до сульфеновой и сульфиновой кислоты) и даже молекулы с восстановленными дисульфидными связями. А моделирование проводилось с полностью идентичными молекулами.

7. Сделанные выводы слишком подробные и развернутые. Это скорее абстракт работы.

8. Последнее замечание касается влияния английского языка на написание русских текстов. В списке сокращений сначала должны идти русские названия, как в списке литературы. В десятичных дробях следует использовать запятые, а не точки.

Соколов Алексей Викторович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией биохимической генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт

экспериментальной медицины».

Отзыв положительный. Замечаний нет.

Вопросы:

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?

Ведущая организация:

Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» в своем положительном заключении, подписанном профессором Е.А. Пермяковым, доктором биологических наук, главным научным сотрудником Института биологического приборостроения с опытным производством Российской Академии наук, указал, что по своей актуальности, высокому методическому уровню, новизне полученных результатов, а также научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного правительством РФ (Постановление № 842 от 24.09.2013 г. со всеми дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Баталова Анастасия Александровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Заключение ведущей организации имеет **следующие замечания**, не снижающие научной значимости проделанных исследований:

1) Из текста диссертации следует, что все эксперименты с

использованием ЯМР и спектрофотометрии выполнены при 25°C. Возможно ли было провести хотя бы часть экспериментов при 37 °C?

2) В экспериментах использовали фосфатный буфер, однако его концентрация не указана. Не указано значение pH, при котором проводили эксперименты, хотя это важно, учитывая наличие у альбумина pH-зависимых конформационных переходов.

3) Вызывает неоправданное использование в тексте англицизмов: «сайт связывания» вместо «центр связывания», «аффинность» вместо «сродство» и т.д.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу по теме диссертации общим объемом 16 п.л. с долей авторского участия 8 п.л., из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ. Среди них 6 статей, опубликованных в журналах из Перечня ведущих российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, из которых по специальности 1.5.4 – Биохимия (биологические науки) – 7; 5 статей в журналах, индексируемых в базах данных WoS и Scopus. В представленных публикациях отображены основные результаты диссертационной работы:

1) Кинетика образования ацетата в реакционной смеси в присутствии БСА, зарегистрированная с помощью технологической платформы ЯМР-спектроскопии, свидетельствует о наличии у альбумина истинно эстеразной активности по отношению к НФА. Дополнительное применение методологии молекулярного моделирования позволило установить, что сайтом эстеразной активности альбумина является сайт Садлоу I с каталитическим Tyr149 (Tyr150 в ЧСА).

2) Окисление тиоловой группы БСА ослабляет аффинность сайта Садлоу II к НФА, но не влияет на положение молекулы НФА в этом сайте и значение скорости $V_{\max}$. Окисление тиоловой группы БСА усиливает аффинность сайта Садлоу I к НФА и уменьшает величину $V_{\max}$, ослабляя таким образом истинно эстеразную активность белка.

3) Жирные кислоты оказывают ингибирующий эффект на эстеразную активность альбумина в сайте Садлоу I исключительно БСА. В случае ЧСА и КСА, олеиновая кислота способна оказывать неконкурентное ингибирующее влияние на псевдокаталитическую активность сайта Садлоу II. При этом не было выявлено эффекта ингибирования эстеразной реакции в сайте Садлоу I. Согласно данным молекулярного моделирования, основной вклад в изменение связывающей способности альбумина вносят стерические эффекты.

4) ЭГКГ оказывает активирующее влияние на скорость гидролиза НФА альбумином в сайте Садлоу I, снижая кажущуюся K_M и повышая k_{cat} . Влияние полифенолов на псевдоэстеразную активность сайта Садлоу II выражается в незначительном увеличении K_S и понижении кажущейся K_M . Результат молекулярного моделирования согласуется с экспериментальными данными: сайт Садлоу II альбумина слабо подвержен аллостерической модуляции полифенолами, связывающимися в сайте Садлоу I.

5) Исследование компонентов антидотной терапии острых отравлений органофосфатами показало, что антиконвульсант диазепам может конкурентно ингибировать не только псевдоэстеразную реакцию в сайте Садлоу II, но также эстеразную реакцию в сайте Садлоу I. По данным молекулярного моделирования, сродство диазепама к КСА выше, чем к ЧСА, что следует учитывать при разработке адъювантной терапии отравления ФОС. Реактиватор карбоксим усиливает скорость гидролиза НФА в токсикологически релевантных концентрациях.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Наиболее значительные работы следующие:

1. Белинская Д.А., Баталова А.А., Гончаров Н.В. Влияние жирных кислот на связывающую и эстеразную активность альбумина по отношению к фосфорорганическим соединениям по данным молекулярного

моделирования // Токсикологический вестник.—2019.—№ 3 (156).— С.26-32.

2. Belinskaia D.A., **Batalova A.A.**, Goncharov N. V. The effect of resveratrol on binding and esterase activity of human and rat albumin // J. Evol. Biochem. Physiol. — 2019. — V.55. — P.174.

3. Белинская Д.А., Терпиловский М.А., **Баталова А.А.**, Гончаров Н.В. Влияние степени окисления остатка Cys34 альбумина на взаимодействие белка с параоксоном по данным молекулярного моделирования // Биоорг. хим. — 2019. — Т.45. — № 6. — С.640-649.

4. Белинская Д.А., **Баталова А.А.**, Гончаров Н.В. Влияние редокс-статуса бычьего сывороточного альбумина на его взаимодействие с параоксоном по данным молекулярного моделирования // ЖЭБФ — 2020. — Т.56. — № 3. — С. 98–101.

5. Belinskaia D.A., Voronina P.A., Shmurak V.I., Vovk M.A., **Batalova A.A.**, Jenkins R.O., Goncharov N.V. The Universal Soldier: Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Functions of Serum Albumin // Antioxidants. — 2020. — V. 9. — E.966.

6. Belinskaia D.A., Voronina P.A., Vovk, M.A., Shmurak V.I., **Batalova, A.A.**, Jenkins, R.O., Goncharov, N.V. Esterase Activity of Serum Albumin Studied by ¹H NMR Spectroscopy and Molecular Modelling. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — V. 22. — 10593.

7. Belinskaia D.A., Voronina P.A., **Batalova A.A.**, Goncharov N.V. Serum Albumin // Encyclopedia. — 2021. — P.67-75.

На автореферат поступили отзывы:

Орехов А. Н., доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». Отзыв положительный. Вопрос: в чем, по мнению автора, состоит эволюционный и физиологический смысл эстеразной активности и межвидовых отличий сывороточного альбумина?

Савельева Е. И., доктор химических наук, заведующая лабораторией аналитической токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. Отзыв положительный. Вопросы:

1. Насколько значима, по мнению диссертанта, эстеразная активность альбумина для токсикокинетики и - в конечном счете - токсичности органофосфатов?

2. Для каких соединений – высоко- или низкотоксичных – эта активность имеет наиболее существенное значение?

3. Каковы перспективы реальной модуляции эстеразной активности альбумина с целью снижения токсического эффекта органофосфатов?

Поляничко А. М., кандидат физико-математических наук, доцент кафедры молекулярной биофизики Санкт-Петербургского государственного университета. Отзыв положительный. Замечания: Автореферат содержит незначительное количество опечаток и недочетов в редактировании (например, аббревиатура АХЭ (ацетилхолинэстераза) не расшифрована в тексте автореферата, в разделе «Материалы и методы. Молекулярная динамика» не указана версия программы GROMACS). Указанные недостатки не снижают общую положительную оценку диссертации.

Кашуро В. А., доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГМПУ Минздрава России). Отзыв положительный. Замечаний нет.

Батоцыренова Е. Г., кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России). Отзыв положительный. Замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их профессиональной компетентности и научными разработками, связанными с изучением биохимии макромолекул, энзимологии и сигнальных систем животных, использованием биохимических и молекулярно-генетических методов для решения эволюционно-биологических задач, наличием значительного числа научных трудов, в том числе соотносимых с проблематикой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

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.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: сывороточный альбумин (СА) вносит существенный вклад в фармако- и токсикокинетику многих лекарственных препаратов и токсических веществ, выступая в качестве связующего 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

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.

Оценка достоверности результатов исследования. 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.

Личный вклад соискателя

Автор принимала участие во всех экспериментах, представленных в данной работе, готовила образцы, проводила измерения, снимала показания с приборов, обрабатывала данные, выполняла вычислительные эксперименты, презентовала результаты исследований в научном сообществе (стендовые и устные доклады на конференциях и молодежных школах), участвовала в написании статей. Ряд работ выполнен при участии сотрудников ИЭФБ РАН, а также сотрудников Ресурсного Центра «Магнитно-резонансные методы исследования» Санкт-Петербургского Государственного университета. Работы были поддержаны грантами РФФИ.

В ходе защиты по материалам диссертации выступили:

д.б.н., профессор Коношенко С.В.; д.б.н., профессор Шаповалова Е.Ю.; д.б.н., профессор Солдатов А.А.; д.б.н., профессор Кубышкин А.В.; д.б.н., профессор Гордиенко А.И.; д.б.н., профессор Кацев А.М.; д.б.н., профессор Ефетов К.А.; д.б.н., профессор Руднева И.И.; д.пед.н., профессор Сышко Д.В. Все выступившие оценили диссертационную работу положительно и д.б.н., профессором Ефетовым К.А. было высказано пожелание:

«В дальнейшем выделить электрофоретическую фракцию и получить чистый образец альбумина, на котором показать эстеразную активность».

Соискатель Баталова Анастасия Александровна поблагодарила совет за работу и согласилась с предложением д.б.н., профессора Ефетова К.А.

На заседании от 19.01.2023 протокол №1 диссертационный совет принял решение: присудить **Баталовой Анастасии Александровне** ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав

совета, (дополнительно введены на разовую защиту 0 человек),
проголосовали: «за» – 16, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета 24.2.318.08,

доктор биологических наук, профессор



Е.Н. Чуян

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.2.318.08,

кандидат биологических наук, доцент

19 января 2023 г.

Д.Р. Хусаинов