

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.241.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 27.06.2023 г. № 22

О присуждении **Андреановой Елене Вячеславовне**, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты» по специальности 1.5.4 – Биохимия принята к защите 24 апреля 2023 г., протокол №16 диссертационным советом 24.1.241.02, созданным на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. Создание диссертационного совета утверждено приказом Минобрнауки России от 21 ноября 2022 г. №1531/нк.

Соискатель – **Андреанова Елена Вячеславовна**, 1992 года рождения, в 2015 году окончила с отличием химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 04.04.01 «Химия» с присвоением квалификации «Магистр». В 2018 году соискатель поступила и в 2021 году окончила очную аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации по направлению 03.01.04 «Биохимия» (1.5.4 «Биохимия»). По окончании аспирантуры присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь». С 2015 года и по настоящее время соискатель работает в должности ассистента кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы «Исследование биологической активности новых производных ацексамовой кислоты» (регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР: АААА-А19-119053090011-2).

**Научный руководитель:**

**Егорова Елена Николаевна** – доктор медицинских наук (14.03.03 – Патологическая физиология), доцент, заведующий кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Соловьева Анна Геннадьевна** – доктор биологических наук (03.01.04 «Биохимия»), заведующий отделом физико-химических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород);

**Томилова Ирина Константиновна** – доктор медицинских наук (03.01.04 «Биохимия»), доцент, заведующий кафедрой биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Иваново)

**дали положительные отзывы о диссертации.**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своём положительном отзыве, подписанном заведующим лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики, доктором биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия **Соколовым Алексеем Викторовичем**, указало, что диссертация Андриановой Елены Вячеславовны на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для биохимии – выявление у нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата) прорегенераторных свойств при его местном применении в виде мази на термические ожоги кожи животных и динамики биохимических процессов, ассоциированных со стимулированной репарацией.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертация Андриановой Елены Вячеславовны на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты» соответствует специальности 1.5.4. «Биохимия», отвечает требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства от 24 сентября 2013 г. №842 (в

действующей редакции), и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия».

По теме диссертации соискателем опубликовано 16 научных работ общим объемом 8,15 печатных листов, из которых 3 – статьи в журналах, входящих в Перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; получены патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Андрианова Е.В.**, Егорова Е.Н., Петрова М.Б., Петровская М.А., Скачилова С.Я. // Динамика металлопротеиназной активности как показатель прорегенераторных свойств нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при лечении ожогов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 10. – С. 46-52.
2. **Андрианова Е.В.**, Егорова Е.Н., Петрова М.Б., Пахомов М.А. Биохимические аспекты прорегенераторного действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 12-16.
3. Попов Н.С., Егорова Е.Н., Петрова М.Б., **Андрианова Е.В.**, Шикунова О.А. Применение ВЭЖХ-масс-спектрометрии для количественного определения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата в плазме крови крыс // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, №10. – С. 45-51.

**На автореферат диссертации поступило 4 отзыва от:**

1. **Артюхова Валерия Григорьевича**, доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой биофизики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»;

2. **Гайковой Ларисы Борисовны**, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой биологической и общей химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»;
3. **Потапова Павла Петровича**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»;
4. **Терехиной Натальи Александровны**, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера».

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзыве Терехиной Натальи Александровны имеется вопрос дискуссионного характера.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывался на высоком уровне их компетентности по разрабатываемой проблематике, на том, что они являются ведущими специалистами, имеющими публикации в области биохимии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработана** научная концепция о взаимосвязи между площадью раневых дефектов и изученными биохимическими показателями (индексом окислительного стресса (ИОС), соотношением матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММР-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1)) в различные фазы раневого процесса;

**предложена** характеристика динамики выраженности окислительного стресса в тканях раневых дефектов и сыворотке крови крыс при обработке

экспериментальных термических ожогов кожи мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ на этапах восстановительного процесса в коже при отсутствии нагноительных осложнений;

**доказана** прорегенераторная активность нового производного ацесамовой кислоты – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата (2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ), которая проявилась в сокращении срока заживления термических ожогов кожи в эксперименте у крыс при их ежедневной обработке мазью с данным веществом по сравнению с животными контрольных групп;

**введено** представление об особенностях динамики уровней MMP-9 и TIMP-1 в тканях раневых дефектов и сыворотке крови при обработке экспериментальных термических ожогов кожи крыс мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ на этапах регенерации ран;

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказано** наличие прорегенераторных свойств у нового производного ацесамовой кислоты – 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ при его местном применении в форме мази для обработки термических ожогов кожи крыс;

**изложены** аргументы о взаимосвязи изученных биохимических показателей с результатами планиметрического исследования ожоговых ран кожи;

**раскрыты** биохимические аспекты, ассоциированные с ускорением заживления экспериментальных термических ожогов кожи животных, при их местном лечении мазью с новым производным 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ;

**изучена** динамика биохимических процессов, ассоциированных с ускорением заживления экспериментальных термических ожогов кожи животных, при их местном лечении мазью с новым производным 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ;

**проведена модернизация** методики ВЭЖХ-масс-спектрометрии для количественного определения 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ в плазме крови крыс.

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

**разработана и внедрена** методика ВЭЖХ-масс-спектрометрии для количественного определения 2-Э-6-М-3-ГП N-А-6-АГ в плазме крови крыс;

**внедрены** методики определения общей оксидантной и антиоксидантной активности, концентраций MMP-9 и TIMP-1 в учебный процесс на кафедре управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и кафедре зоологии и физиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» Министерства образования России;

**определены** целевые значения ИОС и MMP-9/TIMP-1 в гомогенатах регенерирующих тканей и сыворотке крови, как оптимальные при изучении эффективности репарации тканей;

**создана** система практических рекомендаций по использованию уровней ИОС и MMP-9/TIMP-1 для оценки и прогнозирования эффективности репарации ожоговых ран кожи крыс;

**представлены** перспективы продолжения доклинических и проведения клинических исследований мази с 2-Э-6-М-3-ГП N-А-6-АГ с целью ее последующего практического применения;

по результатам, полученным в проведенном диссертационном исследовании оформлены патент на изобретение № 2731175 (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 31.08.2020 г.) и свидетельство на базу данных № 2020620659 (зарегистрировано в Реестре баз данных 09.04.2020 г.).

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

выводы базируются на данных, полученных с использованием высокочувствительных и специфичных наборов реактивов для лабораторных биохимических исследований и современного лабораторного оборудования;

**теория** согласуется с ранее опубликованными экспериментальными данными и дополняет научные сведения по вопросу применения мази с 2-Э-6-М-3-ГП N-А-6-АГ для ускорения процесса регенерации термических ожогов кожи;

**идея базируется** на выявлении прорегенераторных свойств нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата (2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ) – при его применении в виде мази при заживлении термических ожогов кожи крыс.

**использованы** результаты моделирования термических ожогов кожи крыс и их обработки мазью с новым производным 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ, полученные в эксперименте *in vivo*, который проведен с учетом гуманного отношения с лабораторными животными в соответствии с российскими и международными документами, использован репрезентативный объем выборки животных, рассчитанный методами математической статистики;

**установлено**, что стимулирующий репаративный эффект 2% мази ассоциирован со снижением выраженности окислительного стресса в гомогенатах регенерирующих тканей, а также, со статистически значимым снижением протеолитической активности ММР-9 и коэффициента ММР-9/ТИМР-1 на всех этапах эксперимента;

**использованы** стандартные методы сбора и обработки полученных данных: по результатам, полученным в настоящем исследовании сформирована компьютерная база данных в программе Microsoft® Office® Excel® 2016, статистическая обработка данных исследования проведена с помощью программы IBM® SPSS® Statistics 23.0, применены адекватные статистические методы.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 16 научных работах, из которых 3 – статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – патент РФ, 1 – база данных, 11 – статьи и материалы докладов на научных конференциях, опубликованные в других изданиях с 2017 по 2021 год.

**Личный вклад соискателя** состоит в том, что она принимала непосредственное участие в получении исходных данных, лично участвовала в планировании и постановке эксперимента на животных, проводила планиметрическую оценку ожоговых ран, выполнила лабораторные биохимические иссле-



дования. Все результаты, представленные соискателем в диссертации, получены ею лично.

Автор самостоятельно выполнила анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, сформулировала цели и задачи исследования. Соискатель лично составила базу данных полученных результатов, самостоятельно выполняла их статистическую обработку. Автор лично участвовала в апробации результатов проведенного исследования, представляла стендовые доклады и выступала с устными докладами на научно-практических конференциях. Лично автором подготовлены публикации по теме диссертации, написаны автореферат и диссертационная работа. Недостоверных сведений и некорректных заимствований не выявлено.

**Диссертационный совет отмечает** на основании отзывов ведущей организации, оппонентов, научной дискуссии, что диссертация Андриановой Елены Вячеславовны является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований обнаружен прорегенераторный эффект нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата – при применении его в виде мази для обработки экспериментальных термических ожогов кожи крыс, разработана методика определения действующего вещества в крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии, охарактеризована динамика биохимических показателей в регенерирующих тканях (окислительного стресса и протеолитической активности матриксной металлопротеиназы 9 типа), ассоциированных с репарацией, показана достоверная корреляция биохимических показателей между собой и с площадью ожогов на этапах раневого процесса, разработаны практические рекомендации по использованию биохимических показателей и их целевых значений для оценки эффективности регенерации ран кожи при отсутствии нагноительных осложнений, что в совокупности можно считать решением актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для биохимии – изучение биохимических процессов при стимулированной репарации кожи.

Диссертация Андриановой Елены Вячеславовны «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты» соответствует требованиям п. 9-14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения учёных степеней» №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор достойна присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – «Биохимия». В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 июня 2023 года Диссертационный совет принял решение присудить Андриановой Е.В. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель Диссертационного Совета  
24.1.241.02, академик РАН, профессор, д.м.н.



*Никитюк Д.Б.*  
Никитюк Д.Б.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
24.1.241.02, к.б.н.

*Шумакова А.А.*  
Шумакова А.А.

Дата оформления заключения: «27» июня 2023 г.