

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Андриановой Елены Вячеславовны «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - «Биохимия»

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Поиск новых лекарственных веществ и способов ускорить процессы регенерации тканей остается актуальным направлением химических, биохимических, биологических исследований. Современный уровень науки требует изучения не только клинических и морфологических характеристик репарации, но и биохимических, физиологических процессов, сопровождающих регенерацию поврежденных тканей на этапах раневого процесса для выявления ключевых из них для таргетного воздействия перспективными в плане регенерации препаратами. Принимая во внимание масштабность и серьезность проблемы травматизма, очевидно, что изучение новых веществ, обладающих стимулирующими регенерацию тканей свойствами, является важным и своевременным. В связи с изложенным выше считаю, что диссертационная работа Е.В. Андриановой является актуальной, как с теоретической, так и с научно-практической точки зрения.

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

Диссертационное исследование отличается хорошо продуманным планом. Обследованные животные рандомизированы на группы, которые адекватны по количеству крыс.

Полученные результаты планиметрического и биохимических исследований подвергнуты рациональным методам статистической обработки, при которой использованы описательная статистика, расчет достоверности межгрупповых различий, корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая корреляция средней силы между уровнями индекса оксидативного стресса и соотношением MMP-9/TIMP-1, а также между

уровнем MMP-9/TIMP-1 и площадью раневых дефектов в фазы воспаления и пролиферации в гомогенатах регенерирующих тканей животных, получавших курс аппликаций 2% мазью с новым производным N-ацетил-6-аминогексановой (ацексамовой) кислоты 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноата (2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ) на ожоговые раны кожи.

Сопоставление комплекса лабораторных и морфологических показателей между группами обследованных животных позволило сформулировать выводы о наличии у 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ прорегенераторных свойств, а также их ассоциации со статистически значимым снижением выраженности оксидативного стресса, протеолитической активности MMP-9 и коэффициента MMP-9/TIMP-1 в гомогенатах регенерирующих тканей животных опытной группы на всех этапах эксперимента по сравнению с животными контрольных групп.

Практические рекомендации основываются на полученных в диссертационном исследовании результатах и содержат конкретные целевые значения биохимических показателей в крови и гомогенатах тканей для оценки эффективности процесса репарации ожоговых ран кожи у крыс.

Таким образом, изложенное выше подтверждает обоснованность и правомерность сформулированных автором научных положений, выводов и рекомендаций.

#### **Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов**

Лабораторные исследования в настоящей диссертационной работе выполнены с помощью современных методов (ВЭЖХ-масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа), реагентов и оборудования. Полученные результаты подвергнуты адекватным методам статистического анализа.

Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что исследована биологическая активность нового производного N-ацетил-6-

аминогексановой кислоты. Получены новые данные о наличии у него прорегенераторных свойств в отношении термических ожогов кожи при применении курса обработок 2% мазью. Автором показано, что прорегенераторная активность 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ ассоциирована с изменением биохимических показателей, а именно, со снижением выраженности свободнорадикальных реакций и протеолитической активностью ММР-9 в регенерирующих тканях.

Анализ результатов диссертационной работы позволил конкретизировать биохимические показатели и их числовые значения, оптимальные для оценки эффективности протекания процесса регенерации ожогов кожи в эксперименте. Результаты, полученные в диссертационном исследовании, позволили научно обосновать перспективность проведения доклинических, а при их положительном результате, и клинических исследований эффекта курса аппликаций 2% мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ для лечения ожогов кожи.

Новизна полученных автором результатов подтверждается публикациями, в том числе тремя статьями, опубликованными в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов исследований на соискание ученых степеней, а также государственной регистрацией объектов интеллектуальной собственности – патента на изобретение и базы данных.

#### **Научно-теоретическая и практическая значимость выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Е.В. Андриановой носит фундаментальный характер и посвящено изучению биологической активности нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты. Выводы, сделанные автором по результатам исследования, однозначно свидетельствуют о наличии у 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ прорегенераторного эффекта при применении курса аппликаций мазью с этим веществом.

Результаты данного диссертационного исследования являются обоснованием для продолжения исследований – доклинических и клинических испытаний местного применения курса аппликаций 2% мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ на ожоговые раны кожи для решения вопроса о терапевтическом применении данной мази, что сформулировано в практических рекомендациях.

Большой интерес с практической точки зрения представляет адаптированная методика ВЭЖХ-масс-спектрометрии для количественного определения 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ в крови с целью определения уровня резорбции вещества из мази.

Результаты и выводы диссертационного исследования Е.В. Андриановой целесообразно использовать в учебном процессе по дисциплине «Биохимия».

#### **Общая оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 139 листах компьютерного текста. Текст диссертационной работы включает следующие разделы – введение, обзор литературы, материал и методы исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 29 рисунками. Библиографический список проанализированной литературы содержит 222 наименования работ, из них – 99 отечественных и 123 зарубежных авторов.

Во введении представлены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту, практическая значимость, сведения об апробации результатов диссертационной работы. Проведенный автором анализ отечественной и зарубежной научной литературы в главе «Обзор литературы» позволяет составить представление о современном состоянии исследуемой проблемы. Глава «Материал и методы исследования» содержит описание получения и

пробоподготовки использованного в работе биологического материала, а также лабораторных методик. В исследовании использованы современное лабораторное оборудование и наборы реактивов.

Результаты собственных исследований представлены в двух главах. Первая из них посвящена описанию данных планиметрической оценки процесса репарации ожоговых ран у крыс при их обработке мазью с новым производным N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, а также результатам определения резорбции вещества из мази в кровь методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии. В последующей главе приведены результаты исследования динамики биохимических показателей (оксидативного стресса, MMP-9, TIMP-1) в крови и биоптатах регенерирующих тканей в разные этапы раневого процесса термического ожога кожи в контроле и в условиях стимулирования 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ. Описание результатов собственных исследований завершает глава, в которой с помощью корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязей между уровнями изученных биохимических показателей, а также между ними и площадями ожоговых ран в разные стадии репарации.

В итоговой главе автором обобщены результаты исследования и сопоставлены между собой. На основании собственных данных автором сделано заключение о способности 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ стимулировать репарацию ожогов кожи у крыс в эксперименте и об ассоциации прорегенераторной активности с изученными биохимическими показателями.

Выводы убедительны, соответствуют цели и задачам исследования и логически следуют из представленных фактических данных.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации базы данных. Содержание

автореферата соответствует содержанию диссертации и полученным в исследовании результатам.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации, выводам и практическим рекомендациям не имею. Однако в главе «обзор литературы» среди патологических процессов, сопровождающихся развитием окислительного стресса, можно было бы указать и термическую травму, сказать несколько слов о метаболических нарушениях, возникающих при ожогах и, как следствие, ожоговой болезни. Но высказанное предложение носит характер пожелания и ни в коем случае не снижает научной и практической ценности диссертационного исследования. В работе встречаются отдельные опечатки, которые не влияют на ее высокую положительную оценку.

В плане дискуссии хотелось бы задать вопрос.

Сравнивали ли Вы регенераторный эффект изученного нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты с уже известными лекарственными препаратами-репаратантами и к каким пришли выводам?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Андриановой Елены Вячеславовны «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение изменений биохимических показателей в крови и регенерирующих тканях животных, взаимосвязанных с проявлением прорегенераторного потенциала у нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, имеющей существенное значение для биохимии.

Диссертационная работа Андриановой Е.В. полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Андрианова Елена Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - «Биохимия».

Официальный оппонент:  
Заведующий отделом физико-химических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.б.н. (03.01.04 - Биохимия)

*Солов*

Соловьева А.Г.

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, тел.: +7(831)422-20-00, +7(831)465-43-33, e-mail: sannag5@mail.ru

Согласна на обработку персональных данных

Подпись Соловьевой А.Г. заверяю:  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.б.н.



*Андреева*

Андреева Н.Н.

« 23 » мая 2023 года