

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

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.06.2023 г. № 21

О присуждении **Балакиной Анастасии Станиславовне**, гражданке РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Влияние биологически активных веществ пищи – антиоксидантов на активность Nrf2-регулируемых ферментов в печени крыс» по специальности 1.5.4 Биохимия принята к защите 20 апреля 2023 г. (протокол № 14) диссертационным советом 24.1.241.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. Создание диссертационного совета утверждено приказом Минобрнауки России от 21 ноября 2022 г. №1531/нк.

Соискатель – **Балакина Анастасия Станиславовна**, гражданка Российской Федерации, 1991 года рождения. В 2013 году окончила фармацевтический факультет государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации с присуждением квалификации «Провизор» по специальности «Фармация». В 2013 году соискатель поступила и в 2016 году окончила очную аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и

безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») по специальности 03.01.04 «Биохимия». Балакина А.С. работает в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в лаборатории энзимологии питания: с 2014 по 2015 год – в должности лаборанта-исследователя, с 2015 по настоящее время – младшего научного сотрудника.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена на базе лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в рамках темы № 147 «Изучение молекулярных механизмов действия минорных биологически активных веществ пищи при их раздельном и сочетанном поступлении в организм».

Научный руководитель:

Тутельян Виктор Александрович – доктор медицинских наук (специальность 03.00.04 Биохимия), профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий лабораторией энзимологии питания

Официальные оппоненты:

Перцов Сергей Сергеевич - доктор медицинских наук (специальность 03.00.13 Физиология), профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина» (г. Москва);

Муронец Владимир Израилевич – доктор биологических наук (специальность 03.01.04 Биохимия), профессор, заведующий отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (г. Москва);

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в своем положительном заключении, подписанным доктором биологических наук, профессором, заведующим кафедрой биологической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) **Глуховым Александром Ивановичем** указал, что диссертационная работа Балакиной Анастасии Станиславовны на тему «Влияние биологически активных веществ пищи – антиоксидантов на активность Nrf2-регулируемых ферментов в печени крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия, является законченным и самостоятельным исследованием, в котором решена важная и актуальная задача современной биохимии питания.

По своей актуальности, объему выполненных работ, содержанию представленных материалов, научной и практической значимости, методическому уровню, новизне и степени внедрения, сделанным выводам и практическим рекомендациям диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Балакина Анастасия Станиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

По теме диссертационной работы Балакиной Анастасией Станиславовной опубликовано 13 научных работ общим объёмом 6,04 печатных листа, из которых 4 – статьи в рецензируемых научных 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, 9 – в материалах конференций. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 5 международных и Всероссийских научных мероприятиях.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Балакина А.С., Трусов Н.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Аксенов И.В., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Влияние рутина и гесперицина на экспрессию гена Nrf2 и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их отдельном и совместном действии // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, №3. – С. 18-26.

2. Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Влияние рутина и гесперицина на экспрессию гена Nrf2- и AhR- контролируемых генов и гена CYP3A1 у крыс при остром токсическом действии четыреххлористого углерода // Вопросы питания. – 2016. – Т.85, №5. – С. 28-35.

3. Балакина А.С., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их отдельном и совместном действии // Вопросы питания. – 2017. – Т.86, №2 – С. 14-22.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва от:

1. **Кирпичникова Михаила Петровича**, доктора биологических наук, профессора, академика РАН, декана биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»;

2. **Егорова Алексея Михайловича**, доктора биологических наук, профессора, академика РАН, главного научного сотрудника химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»;

3. **Лахмана Олега Леонидовича**, доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»;

4. **Кухарского Михаила Сергеевича**, доктора биологических наук, заведующего лабораторией генетического моделирования нейродегенеративных процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

Все поступившие отзывы положительные.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их специализацией в области биохимических исследований, а также оценки рисков здоровью населения, обусловленных питанием, что подтверждается наличием научных публикаций по этим направлениям.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана научная концепция, расширяющая представления о молекулярных механизмах регуляторного действия полифенольных соединений и индол-3-карбинола, широко распространенных в растительной пищевой продукции, которое реализуется на уровне экспрессии белков и генов антиоксидантных ферментов через сигнальный механизм Nrf2/Keap1/ARE и на посттранскрипционном уровне.

Предложен комплекс современных биохимических и молекулярно-генетических методов, позволивших изучить влияние биологически активных веществ (БАВ) пищи на активность Nrf2-регулируемых ферментов на трех уровнях регуляции – транскриптомном, протеомном и метаболомном.

Доказана функциональная роль полифенолов различных классов и индол-3-карбинола в регуляции активности ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты – гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы путем влияния на экспрессию их генов, синтез белков, а также через экспрессию гена транскрипционного фактора Nrf2.

На основании проведенной медико-биологической оценки **предложено** научное обоснование адекватных уровней суточного потребления изученных БАВ с рационом питания.

Теоретическая значимость исследования:

в условиях *in vivo* **доказано**, что включение в рацион лабораторных животных полифенольных соединений (рутина, гесперидина, кверцетина, ресвератрола, куркумина, эпигаллокатехингаллата) и индол-3-карбинола, или их сочетаний, вызывает возрастание активности и экспрессии белков защитных антиоксидантных ферментов в печени крыс – гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы без значительного увеличения экспрессии их мРНК, что может свидетельствовать о воздействии БАВ на посттранскрипционные стадии синтеза и процессинга белков этих ферментов;

в модельных исследованиях *in vivo* на интактных животных и в условиях острой интоксикации четыреххлористым углеродом **установлена** способность БАВ полифенольной и индольной природы к взаимодействию, приводящему к модуляции их индивидуальных эффектов;

выявлены регуляторные особенности действия ферментов антиоксидантной защиты в развитии окислительного стресса, индуцированного интоксикацией четыреххлористым углеродом, выраженные в существенном возрастании в печени активности, уровня белка и экспрессии гена гемоксигеназы-1, и резком снижении уровня белка NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы и экспрессии её гена;

установлено, что рутин отдельно и совместно с гесперидином при поступлении в составе рациона снижает степень окислительного стресса, индуцированного четыреххлористым углеродом, чему соответствует

возрастание в печени животных активности гемоксигеназы-1 и экспрессии её гена, а также восстановление сниженной под действием четыреххлористого углерода активности и экспрессии гена NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы.

Значение полученных Балакиной А.С. результатов исследования для практики:

-результаты **использованы** при обосновании адекватных уровней поступления изученных БАВ пищи в «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.0253—21);

-результаты изучения комбинированного действия БАВ пищи полифенольной и индольной природы в различных сочетаниях **использованы** при обосновании рецептур многокомпонентных БАД;

-результаты исследований взаимосвязи экспрессии генов антиоксидантных ферментов гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы с индукцией синтеза их белков и активности при воздействии минорных БАВ пищи **внедрены** в образовательные программы кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) и кафедры Медицинской элементологии Медицинского института РУДН.

Оценка достоверности результатов выявила, что первичная документация соответствует материалам, включенным в диссертацию. Изложенные результаты получены с использованием аттестованных методов, лабораторного оборудования и средств измерений, прошедших поверку в установленном порядке. Идея исследования обоснована в обзоре литературы, в котором проанализировано 272 источника, из них 30 на русском и 242 – на английском языках. Исследования проведены на репрезентативной выборке из 208 крыс-самцов Вистар, полученных из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Исследования на животных выполнены в соответствии с требованиями, изложенными в

Национальных стандартах РФ ГОСТ 33647-2015 и ГОСТ 33216—2014. Дизайн планируемых в диссертационной работе исследований на лабораторных животных был одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол №1 от 29.01.2014).

В ходе выполнения диссертационной работы **использованы** с адекватные статистические критерии и авторизованное программное обеспечение. Выводы и положения, выносимые на защиту, базируются на статистически достоверных эффектах.

Личный вклад соискателя

Все результаты экспериментальных исследований, изложенные в диссертации, получены автором самостоятельно или при ее непосредственном участии. Постановка цели и задач исследования, выбор методических подходов, анализ и обобщение результатов осуществлялись совместно с научным руководителем. Личное участие в сборе, накоплении и систематизации научных материалов, анализе, интерпретации, обобщении и изложении материалов диссертации составляет не менее 80%.

Диссертационный совет отмечает, что диссертационная работа Балакиной А.С. отвечает на основные вопросы поставленной цели исследования, посвященного влиянию некоторых минорных биологически активных веществ пищи – антиоксидантов на активность, экспрессию генов и белков Nrf2-регулируемых ферментов в печени крыс при их раздельном и сочетанном поступлении в организм здоровых интактных животных и на модели окислительного стресса, что подтверждается последовательным выполнением сформулированных задач, концептуальностью и взаимосвязью выводов. Диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы положения, совокупность которых показывает, что механизмы антиоксидантного, органопротекторного и адаптогенного действия полифенольных соединений пищи и индол-3-карбинола в определенной степени связаны с их стимулирующим действием

на активность и экспрессию генов ферментов антиоксидантной защиты – NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы и митохондриальной гемоксигеназы-1.

Диссертационная работа Балакиной Анастасии Станиславовны «Влияние биологически активных веществ пищи – антиоксидантов на активность Nrf2-регулируемых ферментов в печени крыс» по специальности 1.5.4 Биохимия, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27.06.2023 г. Диссертационный совет принял решение присудить Балакиной А.С. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет 24.1.241.02 в количестве 24 человек, из них 5 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 24, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

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



Никитюк Д.Б.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета 24.1.241.02, к.б.н.

Шумакова А.А.

Дата оформления заключения: «27» июня 2023 г.