

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Томиловой Ирины Константиновны на диссертацию Андриановой Елены Вячеславовны на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил<sup>^</sup>-аминогексановой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - биохимия**

**Актуальность темы диссертации.** Регенерация тканей является важным научным направлением биологии и медицины, поскольку травмы являются частой причиной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения. В связи с этим активно исследуется регенераторный потенциал различных видов стволовых клеток, изучаются вещества-потенциальные репаранты, разрабатываются различные лекарственные формы таких веществ. Не смотря на определенные успехи морфологических и биохимических исследований, достигнутые современной наукой в этом вопросе, проблему стимулирования регенерации нельзя считать решенной.

На основании цели работы, которая определена как изучение биохимических аспектов прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-б-аминогексановой кислоты - 2-этил-6-метил-3- гидроксипиридиния N-ацетил-б-аминогексаноата (2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ) - при его применении в виде мази при заживлении термических ожогов кожи крыс, в исследовании определены семь задач, которые адекватны и полностью ее раскрывают.

Таким образом, тема диссертации актуальна, представляет интерес как для фундаментальной науки, так и практического здравоохранения.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В соответствии с четко сформулированными целью и задачами исследования, ориентирующими диссертанта на оценку способности нового производного ацексамовой кислоты ускорять репарацию тканей, подчеркнуты основные направления работы по

изучению динамики биохимических процессов, происходящих при этом в регенерирующих тканях - свободнорадикальных и протеолитических.

Обоснованность сформулированных автором научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Обследованные группы животных сформированы корректно на основании рандомизации.

Представленные в диссертационной работе данные получены с использованием современных информативных методов исследования - иммуноферментного анализа, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, фотометрии. Полученные результаты проанализированы с помощью адекватных статистических методов с использованием информативных критериев для выявления различий между обследованными группами и определения взаимосвязи между показателями, характеризующими морфологические и биохимические процессы в регенерирующих тканях в динамике репарации ожоговых ран кожи у животных.

Таким образом, хорошо продуманный план диссертационной работы, методически грамотно выполненные исследования и тщательный анализ полученных результатов позволили автору получить достоверный фактический материал и сделать обоснованные выводы.

Совокупность указанных данных позволяет признать основные положения работы, выводы, сформулированные в диссертации достаточно обоснованными.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций основана на анализе фактического материала, полученного в проведенном исследовании у животных, корректно разделенных на обследованные группы в зависимости от вида воздействия, с помощью современных методов исследования, лабораторного оборудования и реактивов.

С целью апробации результатов и выводов диссертационного исследования автор участвовала в научно-практических конференциях с

устными и постерными докладами. Результаты и научные положения, сформулированные в ходе проведенного диссертационного исследования опубликованы в 16 научных работах, из них - 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, свидетельство на базу данных и патент на изобретение.

Очевидна новизна диссертационной работы Е.В.Андриановой, поскольку основным объектом исследования стало недавно синтезированное новое производное N-ацетил-б-аминогексановой кислоты - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-б-аминогексаноат (2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ).

Данное исследование отличает комплексный подход, а именно, проведенные в динамике процесса репарации ожоговых дефектов кожи животных: их планиметрическая оценка, изучение активности свободнорадикальных, протеолитических (ММР-9) процессов в тканях, оценка наличия и силы корреляционной связи изученных показателей. Совокупность полученных результатов позволила автору доказать наличие прорегенераторных свойств у нового производного 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ, которые проявились в сокращении сроков заживления термических ожогов кожи крыс при их ежедневной обработке 2% мазью с данным веществом по сравнению с животными контрольных групп. При этом с помощью ВЭЖХ-масс-спектрометрии подтверждена низкая резорбция в 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ из мази, что доказало местный прорегенераторный эффект нового производного ацексамовой кислоты.

По результатам диссертационного исследования сформулированы практические рекомендации о перспективности доклинического исследования нового производного 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ, показавшего наличие прорегенераторных свойств, а также о биохимических показателях и их значениях для характеристики эффективности процесса репарации кожи при термических ожогах.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов.**

Результатом данной диссертационной работы являются новые знания о биологической активности нового производного N-ацетил-б-аминогексановой кислоты, уточнение наших представлений о динамике биохимических процессов и корреляции показателей их характеризующих в ходе репарации тканей кожи. Материалы исследования целесообразно использовать для преподавания дисциплин «Биология», «Биохимия», «Фармакология» обучающимся по программам специалитета.

В настоящей работе апробированы биохимические показатели, которые по результатам исследования рекомендованы автором, для оценки и прогнозирования эффективности репарации ожоговых ран кожи крыс, а также приведены их значения, при которых процесс регенерации можно считать успешным. Детально описана методика ВЭЖХ-масс-спектрометрии для определения степени резорбции 2-Э-6-М-3-ГП N-A-б-АГ из мази в системный кровоток, которая может быть востребована при проведении доклинических и клинических исследований данного нового производного.

**Оценка содержания диссертации.** Оформление диссертации выдержано в традиционном стиле. Работа включает введение, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, 2 главы результатов собственных исследований, обсуждение), выводы, практические рекомендации и библиографический список. Текст диссертации содержит оптимальное количество рисунков и таблиц (29 и 21 соответственно), позволяющих в необходимой мере обобщить полученные результаты и понять логику обсуждения комплекса данных для оценки их взаимосвязей. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает суть полученных результатов.

Во введении подчеркивается актуальность темы исследования, указаны цель и задачи, новизна, научная и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» включает современные данные научных исследований, относящихся к теме настоящей диссертационной работы, и базируется на материале 222 источников, из которых 99 отечественных и 123 зарубежных.

Глава «Материал и методы исследования» заслуживает особого внимания, в ней детально описано выполнение биохимических методик, в частности, ВЭЖХ-масс-спектрометрии. В главе указаны критерии формирования групп животных, тест-системы и оборудование для биохимических исследований, использованные в работе методики и критерии статистического анализа полученных данных.

Способность нового производного N-ацетил-б-аминогексановой кислоты стимулировать репарацию ожоговых ран дефектов кожи у животных подтверждена результатами планиметрического исследования, представленными в третьей главе. Вопрос о доказательстве местного влияния 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ на регенерацию ожогов кожи решен с помощью высокочувствительной методики ВЭЖХ-масс-спектрометрии.

Четвертая глава диссертации описывает результаты определения уровней общей оксидантной и антиоксидантной активности, MMP-9 и TIMP-1, а также расчета их соотношений в динамике экспериментального раневого процесса. В этой главе приведены результаты изучения наличия и силы корреляционных связей между биохимическими и морфологическими показателями, так животных, получавших на ожоговые раны курс аппликаций 2% мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ, выявлено наличие достоверной корреляционной связи средней силы между уровнями ИОС и MMP-9/TIMP-1, а также между уровнем MMP-9/TIMP-1 и площадью раневых дефектов в фазы воспаления и пролиферации.

В заключительной главе диссертации обобщаются и обсуждаются результаты, приведенные в предыдущих главах собственных исследований. На основании интерпретации выявленных статистически значимых различий

изученных показателей между обследованными группами, корреляционных связей между полученными результатами, сопоставления с данными научных публикаций автор делает заключение о наличии прорегенераторных свойств у 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ в отношении ожоговых ран кожи у животных, о местном характере влияния действующего вещества на ускорение репарации тканей, динамике биохимических показателей в процессе регенерации тканей кожи, а также их ассоциации со стимулирующим репаративным эффектом нового производного.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования и имеют большое значение для биохимии.

Общая оценка диссертационной работы положительная, при этом возникли следующие вопросы к автору:

1. вопрос: Объясните выбор матриксной металлопротеиназы типа 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ типа 1 для Вашего исследования. Какие клетки могут быть их источником на разных стадиях раневого процесса?

2. вопрос: Каковы биохимические механизмы прорегенераторного действия у нового производного 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ?

3. вопрос: Для доказательства динамики стадий воспалительного процесса и процесса эпидермизации автором не использовались методы морфологического подтверждения, полученного в результате микроскопического исследования биоптатов. Не является ли выбор данных методов целесообразным, в т.ч. для выявления биохимических аспектов нового производного 2-Э-6-М-3-ГП N-А-б-АГ ускорять репарацию тканей, а также при проведении дальнейших доклинических исследований?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Андриановой Елены Вячеславовны на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового

производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Е.Н. Егоровой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, направленной на выявление динамики биохимических показателей, ассоциированных с прорегенераторным эффектом, показанным для нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, имеющей существенное значение для биохимии.

Диссертация Е.В. Андриановой полностью соответствует требованиям п.9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а ее автор, Елена Вячеславовна Андрианова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Официальный оппонент  
заведующий кафедрой биохимии федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Ивановская  
государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, д.м.н. (03.01.04 - Биохимия)

 Томилова И.К.

«22» мая 2023 года

Подпись доктора медицинских наук, доцента  
Томиловой Ирины Константиновны заверяю  
ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент



 Калачева А.Г.

«22» мая 2023 года

Адрес: 153012, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8  
Телефон: +7(4932)327742  
Адрес электронной почты: tomilovaivanovo@mail.ru