



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022
тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

«11» мая 2023

№ 424-16/04-21

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБНУ «ИЭМ»,
д.м.н., профессор

Шевченко



Шевченко

_____ 2023 года

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Андриановой Елены Вячеславовны на тему «Биохимические аспекты
прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-
аминогексановой кислоты», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности
1.5.4 – биохимия**

Актуальность темы

Контроль за регенерацией тканей является фундаментальной научной проблемой, стоящей на стыке биохимии, физиологии, молекулярной биологии и медицины. Поиск новых веществ и усовершенствование свойств известных стимуляторов регенерационного процесса, наряду с разработкой

методов и технологий регулирующих репарацию остаются объектом исследований ведущих научных центров, как в России, так и за рубежом. Несмотря на очевидные достижения в данной области необходимость эффективной регенерации последствий травм остается востребованной задачей. Перечисленные факты не оставляют сомнений в том, что тема диссертационной работы Е.В. Андриановой, посвященная исследованию биологической и биохимической активности нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, как стимулирующего регенерацию агента, является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в выявлении регенерационной активности 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), которая подтверждена значительным сокращением сроков заживления термических ожогов кожи крыс в эксперименте при их ежедневной обработке мазью, содержащей данное вещество по сравнению с ожогами у животных контрольных групп.

С целью определения резорбции действующего вещества из мази при аппликациях на ожоговые раны животных разработан и опубликован оригинальный метод количественного определения 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ в плазме крови крыс с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Автором получены новые данные о динамике выраженности окислительного стресса, концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМР-1) в образцах тканей раневых дефектов, а также образцах сыворотки крови крыс на этапах регенерации ран кожи при обработке термических ожогов кожи мазью с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ в эксперименте. Для изученных биохимических показателей в гомогенатах регенерирующих тканей группы животных, получающих

аппликации с мазью, обнаружены корреляционные связи средней силы с площадями раневых дефектов в фазах воспаления и пролиферации.

Подтверждением новизны полученных в исследовании результатов является государственная регистрация объектов интеллектуальной собственности – патент на изобретение и свидетельство на базу данных.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Диссертационное исследование Е.В. Андриановой методически хорошо продумано, исследуемые группы и объем выборки выделены адекватно. Используемые диссертантом биохимические методы являются современными и информативными. Достоверность научных положений и выводов базируется на том, что все полученные в исследовании результаты подвергнуты адекватному статистическому анализу с помощью критериев, характеризующих межгрупповые различия данных и силу корреляционных связей между ними.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическое значение диссертационной работы Е.В. Андриановой выражается в том, что полученные результаты существенно расширяют существующие представления о взаимосвязи динамики биохимических процессов в тканях кожи, сопровождающих репарацию термических ожогов, с морфологическими изменениями в регенерирующих тканях. Важным результатом исследования является доказательство исключительно местного прорегенераторного воздействия мази с 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ, что следует из результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, подтвердившей минимальную резорбцию действующего вещества в кровь. Результаты данного диссертационного исследования открывают перспективы для применения мази с новым производным 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ в практической медицине.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты проведенного исследования и его выводы рекомендуется использовать для продолжения изучения у 2-Э-6-М-3-ГП N-A-6-АГ свойств, стимулирующих репарацию тканей, в доклинических, а при их положительном результате, и клинических исследованиях с целью применения мази в клинике. Полученные автором диссертации результаты и выводы целесообразно использовать в исследовательской работе научных коллективов, занимающихся изучением свободнорадикальных процессов, таких как Лаборатория биохимии свободно-радикальных процессов, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, руководитель – д.б.н., профессор Ланкин Вадим Зиновьевич; Лаборатория нейрoхимии и обмена веществ, Кафедра биохимии, Биологический факультет, Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, руководитель – д.б.н., профессор Ещенко Наталия Дмитриевна; Лаборатория молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной медицины», Новосибирск, ул. Тимакова, 2, руководитель – д.м.н. Меньщикова Елена Брониславовна.

Результаты и выводы проведенного исследования рекомендуются для включения в программы дисциплин «Биохимия», «Биология» для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», а также в программы обучения в ординатуре по специальностям хирургического и фармацевтического профиля: Московский Государственный Университет им. Ломоносова, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7-9; Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, Москва, ул. Трубецкая, д. 8.

Личный вклад автора

Андрианова Е.В. лично выполнила эксперименты на животных, биохимические исследования, подготовила базу данных, провела статистический анализ числовых данных. Соискателем самостоятельно обобщены полученные результаты исследования, сформулированы выводы и подготовлена рукопись диссертации. Материалы диссертационного исследования представлены Е.В. Андриановой на многочисленных научно-практических конференциях, а также опубликованы в статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах.

Количество печатных работ

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

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 листах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав результатов собственных исследований, главы обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Текст иллюстрирован 21 таблицей и 29 рисунками. Библиографический список литературы содержит 222 наименования работ, из них – 99 отечественных и 123 зарубежных.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и отражает суть полученных результатов.

Во введении диссертации сформулированы актуальность, новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту; указана информация об апробации полученных результатов, а также личном вкладе соискателя при их получении.

В обзоре литературы приведены современные данные научных публикаций по теме настоящего исследования, как отечественных, так и зарубежных.

В главе «Материал и методы исследования» приведен дизайн проведенного исследования, с подробным описанием биохимических методов исследований и статистического анализа, позволяющих воспроизвести результаты и убедиться в их корректной интерпретации.

В третьей главе автором описаны результаты планиметрической оценки ожоговых ран кожи у животных опытной группы по сравнению с контрольными в динамике эксперимента, которые позволили сделать вывод о наличии прорегенераторных свойств у мази с новым производным N-ацетил-6-аминогексановой кислоты – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноатом. Данные проведенной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией свидетельствуют о минимальной резорбции действующего вещества из мази, что подтверждает местный стимулирующий регенерацию кожи эффект нового производного.

В четвертой главе приведены результаты анализа биохимических показателей – маркеров окислительного стресса и системы матриксных металлопротеиназ как в образцах сыворотки крови, так и в гомогенатах регенерирующих тканей. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о связях средней силы между изменениями биохимических маркеров и площадями раневых дефектов у животных опытной группы при применении мази с новым производным.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов исследования, на основе которого построена схема

влияния биохимических показателей в регенерирующих тканях на репарацию термических ожогов кожи у крыс, получавших курс аппликаций 2% мазью с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноатом.

Диссертационная работа Е.В. Андриановой является законченным научным трудом, позволившим систематизировать полученные результаты в шести выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации сформулированы корректно и имеют большое значение для современной биохимии.

Замечания, вопросы и пожелания по диссертации

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации результатам, их интерпретации и сформулированным выводам не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Е.В. Андриановой на тему «Биохимические аспекты прорегенераторного действия нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для биохимии – выявление у нового производного N-ацетил-6-аминогексановой кислоты прорегенераторных свойств при его местном применении в виде мази на термические ожоги кожи животных и динамики биохимических процессов, ассоциированных со стимулированной репарацией. Диссертация 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников отдела молекулярной генетики и отдела биохимии ФГБНУ «ИЭМ», протокол заседания № 9 от «15» мая 2023 года.

Председатель

Заведующий лабораторией

биохимической генетики

отдела молекулярной генетики,

доктор биологических наук

03.01.04 – биохимия

Соколов Алексей Викторович

Подпись д.б.н. А.В. Соколова заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

доктор биологических наук



Н.Н. Пшенкина

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12,
+7(812)234-68-68, e-mail: iem@iemspb.ru