

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 001.022.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук (утвержден приказом Минобрнауки РФ №105/нк от 11.04.2012) по диссертации КРЫШЕНЯ Кирилла Леонидовича на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биохимические механизмы коррекции острого воспаления липидами печени трески» в виде рукописи по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04 – биохимия выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре биологической и общей химии.

Диссертация принята к защите 28 ноября 2013 года № протокола 6.

Соискатель Крышень Кирилл Леонидович, гражданин Российской Федерации, научный сотрудник Закрытого акционерного общества «Санкт-Петербургский институт фармации».

В 2009 году соискатель окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет» по направлению «физика» специализация «Биофизика» (диплом ВМА № 0084707). В период подготовки диссертации с 2010 по 2013 гг. обучался в очной аспирантуре государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им.И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинский наук, Макарова Марина Николаевна, профессор кафедры технологии микробиологического синтеза Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»;



Доктор химических наук, профессор Дадали Владимир Абдулович, исполняющий обязанности заведующего кафедрой биологической и общей химии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1. Лесиовская Елена Евгеньевна; гражданин Российской Федерации; доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».

2. Кириллова Надежда Васильевна, гражданин Российской Федерации; доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация, Федеральное государственное казённое военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург дала положительное заключение (заключение составлено Шабановым Петром Дмитриевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии и Зарубиной Ириной Викторовной, доктором биологических наук, профессором, старшим научным сотрудником научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований НИЦ).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Симбирцева А.С., доктора медицинских наук, профессора, директора ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России;

Киселева О.И., доктора биологических наук, профессора, академика РАМН, директора ГУ НИИ гриппа РАМН;

Тюряевой И.И., кандидата биологических наук, ученого секретаря ФГБУН «Институт цитологии» РАН;



Маль Г.С., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет».

Отзывы положительные, без критических замечаний.

В дискуссии приняли участие:

1. Денисенко А.Д., д.м.н., профессор, руководитель отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук;
2. Прошин С.Н., д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 37 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 13 научных работ общим объемом 1.8 печатных листа, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Рыбакова, А.В. Изучение противовоспалительной активности нового ветеринарного препарата афлогилекс на модели экспериментального адьювантного артрита / Рыбакова, А.В., Крышень, К.Л., Соколов, В.Д. // Международный вестник ветеринарии. - 2012. - №1. - С. 39-43.
2. Крышень, К.Л. Оценка противоаллергенных свойств нового полипептидного препарата из печени тресковых / Крышень, К.Л. Демченко, Д.В., Рыбакова, А.В., Дадали, В.А., Рылдловская, А.В., Пожарицкая, О.Н., Макарова, М.Н., Шиков, А.Н., Макаров, В.Г. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2012. - №2. - С.38-42.
3. Крышень, К.Л. К механизму противовоспалительного действия комплекса, выделенного из печени трески. Антиэкссудативное действие. (сообщение №1) /



Крышень, К.Л. Демченко, Д.В, Шиков А.Н., Пожарицкая, О.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г. // Международный вестник ветеринарии.- 2013. - №4. - С.100-106.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложена оригинальная научная гипотеза о возможности использования липидных комплексов (ЛК), выделенных из печени трески, для коррекции острого воспаления.

- доказано, что противовоспалительное действие ЛК обусловлено снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов и образованием противовоспалительных липидных медиаторов таких как резолвины, протектины, липоксины из  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов изучаемого комплекса.

- разработаны предложения по использованию субстанции, выделенной из липидов печени трески, позволяющие создавать новые эффективные противовоспалительные лекарственные средства.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения, вносящие вклад в расширение представления о роли фосфолипидов в разрешении острого воспаления. Впервые продемонстрировано, что комплекс липидов действует сразу на несколько молекулярных мишеней, включая циклооксигеназу-2, 5-липооксигеназу, и проявляет мембрано-стабилизирующие свойства.

- применительно к проблематике диссертации использованы комплекс существующих базовых методов исследования, включая методы *in vivo* с применением фармакологических моделей на лабораторных животных, *in vitro* с использованием тест-систем и клеточных линий, и на изолированной кишке морской свинки.

- изложены доказательства оригинальной научной гипотезы разрешения острого воспаления липидами печени трески. Впервые установлено, что липидный комплекс снижает образование провоспалительных продуктов преобразования арахидоновой и линолевой кислот под действием циклооксигеназы-2 и 5-липооксигеназы с  $EC_{50}$ , равными 9,8 и 16,2 мкг/мл соответственно.

- выявлено дозозависимое снижение амплитуды гистамин-индуцированного сокращения и увеличение времени наступления максимального ответа гистамин-



индуцированного сокращения подвздошной кишки морской свинки в присутствии липидного комплекса. Впервые обнаружено снижение выброса гистамина базофилами крысы линии RBL-I в присутствии липидного комплекса.

- изучено участие липидов печени трески в инициации острого воспаления. Впервые показано, что липиды не проявляют агонистического и антагонистического действия по отношению к рецепторам врожденной иммунной защиты TLR1/2, TLR2/2, TLR2/6, TLR4 и TLR5. Впервые на клеточной линии моноцитов человека U937 показано отсутствие влияния на фосфорилирование митоген-активированных протеинкиназ p38 и ERK1/2;

- проведена модернизация методологии оценки противовоспалительных свойств новых лекарственных средств на моделях “каррагениновый воздушный мешочек” у крыс и “контактный дерматит” у мышей. Предложен методический подход, охватывающий оценку основных этапов развития воспалительного процесса.

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

- разработано досье на ветеринарные препараты Афлогилекс-раствор для инъекций 0,1% Рег. №ПВР-3-3.0/02688 от 30.01.2012 и Афлогилекс-гель 0,02% Рег.№ПВР-3-3.0/02688 от 30.01.2012.

- создана методологическая база для всестороннего изучения механизма действия потенциальных противовоспалительных веществ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- что результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследований в разных условиях; использованы современные методы сбора и обработки исходной информации;

- теория построена на известных, повторяемых данных и согласуется с опубликованными экспериментально-фармакологическими и биохимическими данными; идея базируется на анализе теории и практики.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах; сборе и анализе литературы по теме исследования; обработке, интерпретации экспериментальных данных и подготовке публикаций.



