

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 ноября 2023 г. № 135

О присуждении Войновой Ирине Витальевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Особенности параметров метаболизма железа при хронической гипергликемии»

по специальности 1.5.4. – Биохимия принята к защите 27 сентября 2023 г. (протокол заседания № 129) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Войнова Ирина Витальевна, 24 декабря 1982 г. рождения. В 2009 году Войнова И.В. завершила обучение на кафедре биохимии биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета (СПбГУ) и получила степень магистра биологии (специализация: Биохимия и молекулярная биология. Биохимическая диагностика).

В период подготовки диссертации (2015–2018) Ирина Витальевна Войнова была прикреплена к отделу молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (договор № 162-2015 от 11 августа 2015 г.). Научный руководитель – доктор биологических наук

Соколов Алексей Викторович – заведующий лабораторией биохимической генетики, которая входит в состав отдела молекулярной генетики.

Официальные оппоненты:

Шаройко Владимир Владимирович – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заместитель директора по науке и заведующей Лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном начальником 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Молчанова, нештатным главным эндокринологом Министерства Обороны Российской Федерации д.м.н., профессором Салуховым Владимиром Владимировичем, утверждённом заместителем начальника этого же учреждения д.м.н., доцентом Ивченко Е.В. 13 ноября 2023 г.,

указала, что диссертация «является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для биохимии – расшифровку

механизмов нарушения регуляции обмена железа при гипергликемии, полученную при всестороннем анализе биохимических показателей у доноров и при моделировании гипергликемии *in vivo* и *in vitro*».

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, 3 из которых – статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Соколов А.В. Сравнение взаимодействия церулоплазмينا с лактоферрином и трансферрином: to bind or not to bind / Соколов А.В., **Войнова И.В.**, Костевич В.А., Власенко А.Ю., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. // Биохимия, – 2017. – Т. 82. – С. 1374-1380. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 6 страниц. Вклад соискателя: определение кинетики образования комплексов церулоплазмينا с трансферрином и с лактоферрином, выполнены равновесные гель-фильтрации церулоплазмينا с трансферрином и с лактоферрином, подготовка публикации (авторский вклад составил 40 %).

2. **Войнова И.В.** Зависимость удельной активности участников обмена железа от степени компенсации сахарного диабета 2-го типа / **Войнова И.В.**, Костевич В.А., Елизарова А.Ю., Карпенко М.Н., Соколов А.В. // Медицинский академический журнал, – 2019. – Т. 19, № 2.– С. 37-42. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 5 страниц. Вклад соискателя: измерение показателей обмена железа в образцах крови доноров, дисперсионный анализ, подготовка публикации (авторский вклад составил 50 %).

3. **Войнова И.В.** Анализ концентрации и активности белков, участвующих в обмене железа, у крыс при гипергликемии, индуцированной стрептозотоцином / **Войнова И.В.**, Костевич В.А., Елизарова А.Ю., Карпенко М.Н., Соколов А.В. // Медицинский академический журнал, – 2019. – Т. 19, № 4.– С. 93-102. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 10

страниц. Вклад соискателя: анализ параметров обмена железа и степени гликемии в образцах крови крыс, анализ данных и подготовка публикации (авторский вклад составил 60 %).

4. Zakharova E.T. Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin / Zakharova E.T., Sokolov A.V., Pavlichenko N.N., Kostevich V.A., Abdurasulova I.N., Chechushkov A.V., **Voynova I.V.**, Elizarova A.Yu., Kolmakov N.N., Bass M.G., Semak I.V., Budevich A.I., Kozhin P.M., Zenkov N.K., Klimenko V.M., Kirik O.V., Korzhevskii D.E., Menshchikova E.B., Vasilyev V.B. // *Biometals*, – 2018. – V. 31. – P. 425-443. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 18 страниц. Вклад соискателя: проведено исследование влияния лактоферрина на стабилизацию Nrf2 и его мишени глутатион-S-трансферазы, анализ данных (авторский вклад составил 20 %).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Гайковой Ларисы Борисовны – доктора медицинских наук, заведующей кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. В отзыве отмечается, что исследование Войновой И.В. «является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для понимания биохимических основ нарушения обмена железа при гипергликемии, способов их диагностики и коррекции».

2. Сивака Константина Владимировича – доктора биологических наук, заведующего отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Отзыв положительный. В нём отмечается, что «В качестве дискуссии хочется получить ответ на вопрос: насколько сильно у экспериментальных животных был выражен эксикоз при значениях глюкозы 40 (36,1-42,5) ммоль/л, так как известно, что у человека при гипергликемии выше 33 ммоль/л развивается гиперосмолярная некетоацидотическая кома.».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетентности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, которые посвящены изучению осложнений гипергликемии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан подход для выявления ассоциированных с гипергликемией нарушений обмена железа, основанный на измерении удельной ферроксидазной активности церулоплазмينا и удельной железосвязывающей способности трансферрина в сыворотке крови;

предложен способ коррекции удельной ферроксидазной активности церулоплазмينا, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы при экспериментальной гипергликемии у крыс с помощью внутрибрюшинного введения рекомбинантного апо-лактоферрина человека;

доказано наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией ионов железа и трансферрина в сыворотке крови здоровых доноров, и положительной корреляционной связи этих же показателей у пациентов с некомпенсированным сахарным диабетом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано что нарушение обмена железа при гипергликемии связано со снижением удельной активности церулоплазмينا и трансферрина;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы различные современные биохимические и иммунохимические методы, а также адекватный статистический анализ;

изложены сходства и различия направлений изменения параметров обмена железа при сравнении развития гипергликемии у людей и при экспериментальной индуцированной стрептозотоцином гипергликемии у крыс;

раскрыты причины невозможности образования устойчивого комплекса церулоплазмينا с трансферрином в физиологических условиях;

выявлен сходный характер изменения ферроксидазной и парафенилендиамин-оксидазной активностей церулоплазмина при его гликировании *in vitro*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработан способ выявления нарушений регуляции обмена железа при гипергликемии с помощью измерения удельной железосвязывающей способности трансферрина. Корректирующий эффект введения рекомбинантного апо-лактоферрина человека при экспериментальной гипергликемии у крыс позволяет предложить его включение в комплексные антидиабетические препараты с учетом выявленных нарушений обмена железа.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается:

результаты получены на репрезентативных выборках образцов крови пациентов, с помощью адекватных методов исследований и применения современного сертифицированного оборудования, использованных для решения поставленных задач; достоверность результатов подтверждена их воспроизводимостью при проведении нескольких (как минимум трех) повторов, а также корректной статистической обработкой;

теория и идеи базируются на анализе данных, представленных в отечественной и зарубежной научной литературе, о связях патогенеза сахарного диабета и нарушений обмена железа, а также молекулярных механизмах развития сахарного диабета второго типа при наследственных нарушениях обмена железа;

использовано два независимых метода для анализа белок-белковых взаимодействий, позволяющих оценить стабильность комплексов в равновесных условиях и сравнить их константы ассоциации и диссоциации;

установлено выраженное нарушение активности церулоплазмина при гликировании его *in vitro*;

использованы современные биохимические и иммунохимические методы исследования, высокоочищенные препараты рекомбинантного апо-лактоферрина человека.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в анализе литературы по теме исследования, и в выполнении всех его этапов, в том числе планирования, проведения экспериментальной части работы, статистической обработке полученных данных и их интерпретации, обосновании выводов, подготовке основных публикаций по теме исследования.

На заседании 30.11.2023 диссертационный совет принял решение: за разработку способа оценки нарушений обмена железа и выяснение особенностей таких нарушений при гипергликемии у человека, и за разработку способа их коррекции при экспериментальной гипергликемии присудить Войновой Ирине Витальевне степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» - 24, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор  Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук  Мухин В. Н.

30 ноября 2023 г.