

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

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26 сентября 2024 г. № 14

О присуждении Батоцыреновой Екатерине Геннадьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза» (экспериментальное исследование) по специальностям 1.5.4. – Биохимия и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 30 мая 2024 г. (протокол заседания № 9) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Батоцыренова Екатерина Геннадьевна 1973 года рождения, в 1994 г. окончила Петрозаводский государственный университет по специальности «Биология», диплом с отличием КВ №542332, присвоена квалификация биолога, преподавателя биологии и химии.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Влияние эндогенных и экзогенных модификаторов на активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  - АТФазы» (экспериментальное исследование) защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, диплом КТ № 161557,

работает ведущим научным сотрудником лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» и доцентом кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России и на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава РФ.

Научные консультанты – доктор медицинских наук, доцент Кашуро Вадим Анатольевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава РФ, заведующий кафедрой биологической химии, и доктор медицинских наук, профессор Иванов Дмитрий Олегович, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава РФ, ректор.

Официальные оппоненты:

Гончаров Николай Васильевич – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, лаборатория сравнительной биохимии ферментов, заведующий.

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий.

Гайковая Лариса Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической и общей химии им. В. В. Соколовского заведующий.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Терехиной Натальей Александровной доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой биологической химии и утверждённом Проректором по научной деятельности ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, доктором медицинских наук, доцентом Логиновой Н.П. 30 августа 2024 г., указала, что диссертационная работа Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны «...является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы по выявлению биохимических механизмов, лежащих в основе реакции периферической циркадианной системы на длительное изменение светового режима, для обоснования фармакологической коррекции функционального состояния организма, что имеет значение для развития биохимии, фармакологии, биологии и медицины. В частности, раскрыты механизмы воздействия светового сигнала на параметры антиоксидантной системы, энергообеспечения клеток, окислительно-восстановительного потенциала периферической осцилляторной системы».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в

соответствующей сфере исследований и широкой известностью своими достижениями в данной области науки, а именно в области изучения воздействия электромагнитного излучения и других физических факторов на показатели здоровья человека, антиоксидантную систему организма и поведенческие показатели.

Соискатель имеет 124 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации 40 работ, из которых 7 статей в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, 8 статей – в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. По материалам исследования получено 2 патента на изобретение РФ. В работах отражены основные результаты, полученные соискателем в ходе подготовки диссертации. В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах соискателя.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Батоцыренова Е.Г. Влияние пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на когнитивные функции крыс при изменении светового режима / Батоцыренова Е.Г., Мельникова М.В., Бельская А.В., Иванов Д.О., Кашуро В.А., Красникова Е.Н., Шарабанов А.В. // Педиатр –2023 – Т.14, № 3 – С.87-96. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 10 страниц. Охарактеризовано влияние пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на когнитивные функции крыс в тесте условной реакции пассивного избегания. Вклад соискателя: планирование эксперимента, введение исследуемой субстанции экспериментальным животным, отбор животных для исследования в тесте условной реакции пассивного избегания, статистический анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 70 %).
2. Batotsyrenova E.G Profile of the plasma catecholamines of sexually mature rats expoused to a combination of factors of different natures / Batotsyrenova E.G // *Advances in Gerontology*. – 2021. – Т.11 № 2. – С. 132-138. DOI:

10.1134/S207905702102003X Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. В статье приведены данные о влиянии условий светового десинхроноза на содержание катехоламинов в периферической крови. Вклад соискателя: планирование эксперимента, забор биологического материала, пробоподготовка для исследования на ВЭЖХ, проведение анализа, статистический анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 90 %).

3. Батоцыренова Е.Г. Эффективность пептидного продукта из гипофиза Северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего агента / Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., Козлов В.К., Коваленко А.Л. // Антибиотики и химиотерапия. –2021. – Т. 66. №. 78. – С. 20-29. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 10 страниц. В статье подробно обсуждаются антиоксидантный эффект пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на крыс после острого отравления тиопенталом натрия в дозе LD50 в условиях изменения светового режима. Вклад соискателя: планирование эксперимента, введение исследуемой субстанции экспериментальным животным, забор биологического материала, пробоподготовка для исследования гемолизата крови, проведение биохимических исследований на биохимическом анализаторе, постановка ручных методик для исследования перекисного окисления липидов, статистический анализ данных, подготовка публикации (авторский вклад составил 70 %).
4. Батоцыренова Е.Г. Изменение биохимических показателей при хроническом световом десинхронозе / Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. // Биомедицинская химия. – 2020.- Т. 66, вып. 6. – С.450-455. DOI: 10.18097/PBMC20206606450. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 6 страниц. В статье описывается

модель хронического светового десинхроноза, исследование методом косинор-анализа ритмичности биохимических показателей в сыворотке крови. Вклад соискателя: планирование эксперимента, забор биологического материала (кровь) для проведения биохимических исследований, получение данных на биохимическом анализаторе, статистический анализ данных методом косинор-анализа, подготовка публикации (авторский вклад составил 80 %).

5. Batotsyrenova E.G. The role of light desynchronosis in the development of stress-induced aging / Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Ivanov M.B. //BIO Web Conference. – 2020. – Vol. 22. – Article № 01006. – 10p. DOI: 10.1051/bioconf/20202201006. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 10 страниц. В статье обсуждается вклад оксидативного стресса и изменения концентрации нейротрофических факторов при световом десинхронозе в развитие стресс-индуцированного старения. Вклад соискателя: планирование эксперимента, забор биологического материала (кровь) и ткань головного мозга крыс для проведения биохимических исследований показателей антиоксидантной системы в мозгах, перекисного окисления липидов, в плазме определение концентрации нейротрофических факторов методом иммуноферментного анализа, получение данных на биохимическом анализаторе, статистический анализ данных методом, подготовка публикации (авторский вклад составил 80 %).
6. Батоцыренова Е.Г. Изменение ритмов биохимических показателей при моделировании острого десинхроноза / Батоцыренова Е.Г., Бакулев С.Е., Невзорова Т.Г., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Золотоверхая Е.А. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2020. – Т. 170, № 8. – С. 155-159. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 5 страниц. В статье описана модель светового десинхроноза – джетлаг и нарушение ритмичности

биохимических показателей в сыворотке крови при остром десинхронозе. Вклад соискателя: планирование эксперимента, забор биологического материала (кровь), пробоподготовка, получение сыворотки крови, проведение исследования на биохимическом анализаторе, статистический анализ данных методом косинор-анализа, подготовка публикации (авторский вклад составил 70 %).

7. Батоцыренова Е.Г. Маркеры энергетического обмена в условиях нарушения циркадианных ритмов / Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б. //Вопросы биол. мед и фарм. химии. – М. - 2017. Т.20. - №11 – С.39-42. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 4 страницы. В статье описаны исследования взаимосвязи ферментов энергетического обмена с нарушением клеточной осцилляции. Вклад соискателя: планирование эксперимента, забор биологического материала (кровь), пробоподготовка, получение плазмы крови, проведение исследования методом ИФА, статистический анализ данных методом косинор-анализа, подготовка публикации (авторский вклад составил 80 %).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Дюжиковой Натальи Алековны – доктора биологических наук, директора ФГБУН Институт Физиологии им. И.П. Павлова РАН. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что выводы, сделанные в данной работе, имеют как существенный фундаментальный, так и практический интерес и могут быть использованы для диагностики нарушений при световом десинхронозе.
2. Белослудцева Николая Константиновича – доктора биологических наук, профессора кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии, проректора по инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Отзыв положительный. В нём отмечается, что представленный на отзыв автореферат диссертации Батоцыреновой

Екатерины Геннадьевны «посвящен актуальной теме современной биомедицины – выявлению последствий нарушений циркадных ритмов. ....Поиск способов коррекции световых десинхронозов приобретает особое значение в современном обществе. ....Использование поведенческих методик в исследовании для демонстрации влияния количественных изменений на уровне клеток на качественные изменения в высшей нервной деятельности в условиях светового десинхроноза, свидетельствует об обоснованном изменении подходов для коррекции функциональной активности в условиях световой десинхронизации». Отзыв содержит замечание: «автор в тексте пишет, что эксперименты проводились на гомогенате мозга без указания конкретного отдела. Известно, что разные отделы головного мозга обладают различной чувствительностью к индукторам окислительного стресса. Данное замечание несколько не умаляет значимость работы и связаны исключительно с интересом к представленному материалу».

3. Зайцевой Елены Николаевны – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». Отзыв положительный, замечаний не содержит.
4. Сивака Константина Владимировича – доктора биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что диссертационная работа актуальна, обладает научной новизной, практической и теоретической значимостью, что «впервые автором выявлен патогенетический «состав» метаболитов ПОЛ и антиоксидантной системы клетки при взаимодействии периферической осцилляторной и редокс-системами в тканях головного мозга и в эритроцитах периферической крови».



5. Тыренко Вадима Витальевича – доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
6. Лодягина Алексея Николаевича – доктора медицинских наук, доцента, руководителя отдела клинической токсикологии государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что «автором впервые дана комплексная характеристика изменений показателей антиоксидантной системы, энергетического обмена, нейротрофических факторов в условиях светового десинхроноза».
7. Стреловой Ольги Юрьевны – доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана научная концепция о ведущей роли в патогенезе десинхроноза дисбаланса компонентов антиоксидантной системы и нарушения гомеостаза нейропептидов в тканях мозга, что и приводит к десинхронизации взаимодействия центрального и периферических осцилляторов;

Предложена оригинальная модель для исследования патогенеза десинхроноза включающая сочетание воздействия измененного светового режима и оксидативного стресса;

Доказано, что световой десинхроноз вызывает изменения на разных уровнях организации биосистемы, проявляющиеся метаболическими и когнитивными нарушениями;

Обоснованы подходы к фармакологической коррекции метаболических нарушений при длительном световом десинхронозе веществами с антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротекторным и ноотропным действием.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что, впервые установлено, что при длительном световом десинхронозе в тканях мозга развивается оксидативный стресс, подобные процессы наблюдаются в эритроцитах, что может быть использовано для лабораторной диагностики последствий светового десинхроноза;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные биохимические, иммунохимические, нейрофизиологические методы, а также разные виды статистического анализа;

методом косинор-анализа установлено, что базовые биохимические показатели метаболизма при световом десинхронозе теряют циркадианную ритмичность;

установлено, что при длительном световом десинхронозе наблюдается гипоксия-ассоциированные изменения содержания продуктов клеточных элементов в ЦНС, которые могут быть следствием биоэнергетических нарушений и обуславливать процессы нейродеструкции, нарушение нейропластичности ЦНС и процессов формирования памятного следа;

впервые для коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза использованы регуляторные пептиды из гипофиза Северного оленя и новое сукционильное производное мелатонина, при применении которых улучшается память и эмоциональное состояние животных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что определены новые направления для диагностики десинхроноза в биологических системах; расширяются возможности фармакологической коррекции функциональной активности

организма при различных экстремальных сочетанных воздействиях светового фактора и химических соединений.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается:

достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством выполненных экспериментов с использованием широкого спектра современных методов исследования, на сертифицированном оборудовании, а также корректной статистической обработкой;

теория и идеи базируются на сведениях, полученных в результате тщательного анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной молекулярному строению эндогенной циркадианной структуры и ее взаимосвязи с клеточным метаболизмом, поиску адекватных моделей светового десинхроноза, описанию существующих на сегодняшний день фармакологических веществ для синхронизации эндогенных осцилляторов всех уровней.

установлено качественное совпадение авторских результатов с данными других независимых исследований, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные методики для сбора и анализа исходной информации с обоснованием выбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении всех основных этапов диссертационного исследования: планировании экспериментов, разработке оптимальных методических подходов, выполнении экспериментальной части работы, статистической обработке полученных данных и их интерпретации, обосновании выводов, подготовке публикаций по теме диссертационной работы, а также выступления на конференциях различного уровня с результатами исследований.

На заседании 26 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений о биохимических механизмах

взаимосвязи между центральным и периферическими осцилляторами циркадианной системы, за обоснование нового подхода к возможностям фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза присудить Батоцыреновой Екатерине Геннадьевне степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия (5 докторов биологических наук и 3 доктора медицинских наук) и 5 докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 21, «против» - 3, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



*В. Васильев*

Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

*Мухин*

Мухин В. Н

26 сентября 2024 г.