

**Заключение диссертационного совета 21.2.060.02,  
созданного на базе  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 4 марта 2025 г. № 95

О присуждении Исаевой Марии Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Механизмы влияния янтарной кислоты на процесс дифференцировки клеток линии С2С12» по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки) принята к защите 20 декабря 2024 года (протокол заседания № 90) диссертационным советом 21.2.060.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; приказ Минобрнауки России о создании диссертационного совета № 1142/нк от 23.09.2015).

Соискатель Исаева Мария Олеговна, 21 октября 1996 года рождения.

В 2020 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Медико-профилактическое дело».

Работает на кафедре биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента с 2020 года по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Абаленихина Юлия Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Брындина Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии и иммунологии, заведующий кафедрой;

Немировская Татьяна Леонидовна, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, г. Пущино Московской области, в своем положительном отзыве, подписанном Маевским Евгением Ильичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим лабораторией энергетики биологических систем, указала, что диссертационная работа Исаевой Марии Олеговны представляет собой актуальное, грамотно спланированное и проведенное на высоком методологическом и методическом уровне научное исследование, имеющее как фундаментальное, так и важное прикладное

значение. Работа отвечает всем требованиям пп. 9-14, установленным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в ред. от 25.01.2024), а ее автор, Исаева Мария Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Соискатель имеет 15 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, из которых 3 публикации в журналах, входящих в цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 2 патента РФ на изобретение.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Общий объем опубликованных работ 4,0 печатных листа и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенез *in vitro* / Ю.В. Абаленихина [и др.]. – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т.85, №5. – С. 3-7. (Соавт. Порошина М.О., Рябков А.Н., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.)

2. Изменение показателей миогенеза клеточной линии C2C12 при воздействии сукцината *in vitro* / М.О. Исаева [и др.]. – Текст: непосредственный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 92-99. (Соавт. Абаленихина Ю.В., Гаджиева Ф.Т., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.)

3. Механизм стимуляции миогенеза под действием этилметилгидроксипиридина сукцината / Ю.В. Абаленихина [и др.]. – Текст: непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т.58, №6. – С. 10-17. (Соавт. Исаева М.О., Щулькин А.В., Ананьева П.Д., Якушева Е.Н.)

4. Mechanism of stimulation of myogenesis under the action of Succinic Acid through the Succinate Receptor SUCNR1 / Yu.V. Abalenikhina [et all.]. // Biochemistry (Moscow). – 2024. – Vol. 89, No. 7. – P. 1325-1335. (Co-author. Isayeva M.O., Mylnikov P.Yu., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N.)

5. Патент RU 2776045 C1 РФ. Способ стимуляции миогенеза /

Абаленихина Ю.В., Порошина М.О., Щулькин А. В., Якушева Е.Н., Попова Н.М.; заявитель и патентообладатель – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021131169; зарегистр. 13.12.2021; опубл. 12.07.2022.

6. Патент RU 2780589 C1 РФ. Способ активации миогенной дифференцировки миобластов / Абаленихина Ю.В., Порошина М.О., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н. М.; заявитель и патентообладатель – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021129689; зарегистр. 12.10.2021; опубл. 28.09.2022.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой биологической химии Терехиной Натальи Александровны;

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) за подписью заведующего кафедрой биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем Глухова Александра Ивановича;

Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» за подписью заведующего лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота Топунова Алексея Федоровича.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области регенеративной медицины и изучения процессов, протекающих в мышечной ткани, наличием научных публикаций в области проведенного диссертационного исследования и их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлено, что янтарная кислота и этилметилгидроксипиридина сукцинат, предположительно за счет молекулы янтарной кислоты, входящей в его состав, оказывают стимулирующее действие на миогенез клеточной линии C2C12, реализующееся через SUCNR1 – Gαi – сигнальный путь;

продемонстрировано, что концентрация сукцината в цитоплазме клеток C2C12 при экзогенном воздействии янтарной кислоты (10, 100, 1000 мкМ) не изменялась по сравнению с соответствующим этапом дифференцировки;

показано, что сукцинат оказывает преимущественно регуляторное действие на миогенез;

доказано, что стимулирующее действие янтарной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината не связано с транскрипционными факторами HIF-1α и PXR;

продемонстрировано экзогенное воздействие янтарной кислоты на концентрацию инозитолмонофосфата в цитоплазме клеток C2C12.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано участие SUCNR1 в процессе миогенеза в клетках линии C2C12;

изучено действие янтарной кислоты в концентрациях 1, 10, 100, 1000 мкМ и этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенную дифференцировку клеток линии C2C12;

изложены и систематизированы сведения о клеточных линиях, используемых для изучения структурно-функциональных особенностей скелетной мышечной ткани, данные о миогенезе и его регуляции с помощью транскрипционных факторов, сигнальных путей, экзогенных веществ;

показана роль янтарной кислоты как метаболита энергетических процессов, так и сигнальной молекулы в миообластах;

раскрыты новые биохимические пути и молекулярные механизмы, через которые янтарная кислота влияет на функциональное состояние мышечной ткани, включая процессы регенерации, роста и восстановления.

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

определен механизм стимулирующего воздействия янтарной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенез через SUCNR1 посредством Gαi-белка;

получены и внедрены в учебный процесс новые данные о янтарной кислоте, как сигнальной молекуле в мышечной ткани;

представлены данные о том, что янтарная кислота и этилметилгидроксипиридина сукцинат в процессе миогенеза клеточной линии C2C12 вызывает повышение индекса миогенеза, уровня специфических белков мышечной ткани – α-актина и MYH, транскрипционных факторов – MyoD и MyoG, снижение относительного количества сукцинатных рецепторов (SUCNR1) и ускоренное превращение миобластов в миотубулы;

продемонстрировано возможное использование клеточной линии C2C12 *in vitro* в качестве экспериментальной модели мышечных патологий, а SUCNR1 – в качестве терапевтической мишени для действия янтарной кислоты и стимуляции миогенеза.

Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, а также в практическую деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

теория согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта;

использованы сравнения авторских данных с данными, полученными

ранее по рассматриваемой тематике;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации; выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Личное участие автора заключалось в самостоятельном составлении обзора литературы по рассматриваемой проблеме, разработке программы исследования, выполнении экспериментов *in vitro*, биохимических исследований, а также обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по материалам диссертации.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Исаева М.О. развернуто и обоснованно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 4 марта 2025 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи определения механизма воздействия янтарной кислоты на процесс дифференцировки клеточной линии миобластов C2C12, имеющей важное значение для биохимии, присудить Исаевой М.О. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных членов совета нет, проголосовали: за 11, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Якушева Елена Николаевна

Ученый секретарь диссертационного совета  
к.м.н., доцент

Короткова Наталья Васильевна



04.03.2025