



"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Диссертация «Анализ профиля оксилипинов в биологических образцах как новый подход к изучению механизмов действия лекарственных средств» выполнена в научно-образовательном ресурсном центре «Фармация» РУДН.

Горяинов Сергей Владимирович 1986 года рождения, гражданин России, в 2010 году окончил факультет физико-математических и естественных наук государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования РУДН по направлению «Химия», специализация «Химия окружающей среды».

С 2010 по 2013 гг. обучался в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 25.00.36 «Геоэкология». В 2014 г. был прикреплен в качестве экстерна медицинского института по кафедре фармацевтической и токсикологической химии РУДН для сдачи экзамена по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, по которой подготовлена диссертация. С 15.02.2024 г. по 14.08.2024 г. прикреплен на кафедру фармацевтической и токсикологической химии РУДН для подготовки диссертации.

В период подготовки диссертации являлся сотрудником центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) в должности заведующего лабораторией масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР высокого разрешения, где и работает по настоящее время (после реорганизации – начальник отдела газовой хроматографии, хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР НОРЦ «Фармация»).

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан 12 июля 2021 г. в РУДН.

Научный руководитель – Чистяков Дмитрий Викторович, кандидат биологических наук (03.01.03), ведущий научный сотрудник НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета медицинского института ФГАОУ ВО ««Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 22.02.2024 г., протокол № 0301-08/06.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.** Диссертационная работа Горяинова Сергея Владимировича является научно-квалификационной работой, имеющей важное теоретическое и практическое значение, в которой успешно решена актуальная для фармации и медицины задача.
- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:** проведении экспериментальных исследований, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведена разработка и валидация методик с применением ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии / тандемной масс-спектрометрии. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.
- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Диссертационная работа выполнена с учетом современных научно-методических требований, что делает приведенные выводы обоснованными. Достоверность результатов обеспечена спланированным дизайном исследования. Результаты, полученные с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС, являются достоверными, поскольку разработанная методика удовлетворяет критериям приемлемости параметров валидации. В работе использовались сертифицированные референсные материалы определяемых соединений. Использованное в работе оборудование надлежащим образом зарегистрировано в государственном реестре средств измерений (СИ) и имеет соответствующие свидетельства о поверке СИ. Результаты обработаны в соответствии с актуальной методологией статистического анализа с помощью современного лицензионного программного обеспечения.
- **Новизна результатов проведенных исследований.** Разработаны условия пробоподготовки клеточных культур и биожидкостей для количественного определения оксипинов. Разработана и валидирована методика количественного определения оксипинов в различных матрицах методом ВЭЖХ-МС/МС. Разработана и апробирована новая технология, позволяющая исследовать механизмы действия новых ЛС и молекулярные механизмы возникновения и развития различных социально-значимых заболеваний, ассоциированных с воспалением. В работе **впервые** проведен сравнительный анализ профиля оксипинов внутриглазной жидкости и слезной жидкости человека при глаукоме. **Впервые** исследованы профили оксипинов в моделях повреждения роговицы и увеита на модельных животных. **Впервые** детально охарактеризовано изменение профиля

оксилипинов при обработке клеточных культур ЛС – агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR): PPAR α (фенофибрат, GW6471); PPAR β (GW501516, GSK0660); PPAR γ (росиглитазон, GW9662). Впервые исследованы молекулярные механизмы действия перспективных ЛС на основе дейтерированных аналогов ПНЖК.

• **Практическая значимость проведенных исследований.** Практическая значимость полученных результатов состоит в возможности их использования для решения широкого круга фундаментальных и прикладных задач, ассоциированных с возникновением и протеканием воспалительных процессов. Разработанные в результате проведенной работы аналитические методики внедрены в НОРЦ «Фармация». Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», комплексная тема: «Персонафицированная лекарственная терапия с использованием инструментов метаболомики и фармацевтических технологий».

• **Ценность научных работ соискателя.** Ценность диссертационной работы заключается в разработке оптимального протокола пробоподготовки исследуемых биологических образцов (плазма крови, слезная жидкость, внутриглазная жидкость, клеточные супернатанты) для совместного изолирования оксилипинов и валидации разработанной методики количественного определения оксилипинов в различных биологических образцах методом ВЭЖХ-МС/МС. Показана возможность использования разработанной методики количественного определения оксилипинов в экспериментах *in vivo* для исследования различных патологий на примере таких заболеваний как болезнь Вильсона-Коновалова, глаукома, модели повреждения роговицы. Показана возможность применения разработанной методики для оценки эффективности действия лекарственных веществ различных классов на примере таких соединений как zileuton, nepafenac, SkQ1, ML355, фенофибрат, GW6471, GW501516, GSK0660, росиглитазон, GW9662 в модельных экспериментах на первичных клеточных культурах и животных.

• **Соответствие пунктам паспорта научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 4 направлений исследований «Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основные результаты исследования представлены в 7 публикациях, среди которых 7 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus), а также в тезисах и устных докладах: VII Всероссийская конференция с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (Москва, 2017), VII Европейский семинар по липидным медиаторам

(Брюссель, 2018), XI Международная конференция-выставка по метаболомике и системной биологии (Токио, 2018), 44-ый Международный конгресс FEBS (Краков, 2019), X международная конференция «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2019), III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2020), 45-ый Международный онлайн-конгресс FEBS (Любляна, 2021), 63-ья Всероссийская научная конференция МФТИ (Долгопрудный, 2021).

Международные базы цитирования:

1. Azbukina, N.V. Oxylipin Profiles in Plasma of Patients with Wilson's Disease / N.V. Azbukina, A.V. Lopachev, D.V. Chistyakov, **S.V. Goriainov**, A.A. Astakhova, V.V. Poleshuk, R. Kazanskaya, T.N. Fedorova, M.G. Sergeeva // *Metabolites*. – 2020. – V.10(6). – P.222. DOI: 10.3390/metabo10060222

2. Chistyakov, D.V. Comparative Lipidomic Analysis of Inflammatory Mediators in the Aqueous Humor and Tear Fluid of Humans and Rabbits // D.V. Chistyakov, N.V. Azbukina, A.A. Astakhova, **S.V. Goriainov**, V.V. Chistyakov, V.V. Tiulina, V.E. Baksheeva, V.I. Kotelin, E.V. Fedoseeva, A.A. Zamyatnin, P.P. Philippov, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, I.I. Senin, E.N. Iomdina, M.G. Sergeeva, E.Yu. Zernii // *Metabolomics*. – 2020. – V.16. – P.27. DOI: 10.1007/s11306-020-1650-y

3. Chistyakov, D.V. Mechanisms and treatment of light-induced retinal degeneration-associated inflammation: Insights from biochemical profiling of the aqueous humor / D.V. Chistyakov, V.E. Baksheeva, V.V. Tiulina, **S.V. Goriainov**, N.V. Azbukina, O.S. Gancharova, E.A. Arifulin, S.V. Komarov, V.V. Chistyakov, N.K. Tikhomirova, A.A. Zamyatnin, P.P. Philippov, I.I. Senin, M.G. Sergeeva, E.Yu. Zernii // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21(3). – P.704. DOI: 10.3390/ijms21030704

4. Chistyakov, D.V. Inflammation in Dry Eye Syndrome: Identification and Targeting of Oxylipin-Mediated Mechanisms / D.V. Chistyakov, O.S. Gancharova, V.E. Baksheeva, V.V. Tiulina, **S.V. Goriainov**, N.V. Azbukina, M.S. Tsarkova, A.A. Zamyatnin, Jr., P.P. Philippov, M.G. Sergeeva, I.I. Senin, E.Yu. Zernii // *Biomedicines*. – 2020. – V.8(9). – P.344. DOI: 10.3390/biomedicines8090344

5. Chistyakov, D.V. Comparison of PPAR Ligands as Modulators of Resolution of Inflammation, via Their Influence on Cytokines and Oxylipins Release in Astrocytes / D.V. Chistyakov, **S.V. Goriainov**, A.A. Astakhova, M.G. Sergeeva // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21(24). – P.9577. DOI: 10.3390/ijms21249577

6. Guryleva, M.V. Modulation of the Primary Astrocyte-Enriched Cultures' Oxylipin Profiles Reduces Neurotoxicity / M.V. Guryleva, D.V. Chistyakov, A.V. Lopachev, **S.V. Goriainov**, A.A. Astakhova, Yu.A. Timoshina, A.V. Khutorova, T.N. Fedorova, M.G. Sergeeva // *Metabolites*. – 2021. – V.11(8). – P.498. DOI: 10.3390/metabo11080498

7. Azbukina, N.V. Targeted Lipidomic Analysis of Aqueous Humor Reveals Signaling Lipid-Mediated Pathways in Primary Open-Angle Glaucoma / N.V. Azbukina, D.V. Chistyakov, **S.V. Goriainov**, V.I. Kotelin, E.V. Fedoseeva, S.Yu.

Petrov, M.G. Sergeeva, E.N. Iomdina, E.Yu. Zernii // Biology. – 2021. – V.10(7). – P.658. DOI: 10.3390/biology10070658

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Горяинова Сергея Владимировича рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Присутствовало на заседании 10 чел.

Результаты голосования: «за» – 10 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.,

14.03.2024 протокол № 0300-35-04/10.

Председательствующий на заседании:
Заведующий кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии
доктор биологических наук, профессор



Сыроешкин Антон Владимирович

Подпись Сыроешкина А.В. удостоверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН



Максимова Татьяна Владимировна