

ПРОТОКОЛ № 6

ЗАСЕДАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.172.01 (Д 001.010.01)
при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича»

от 22 июля 2021 г.

ПРИСУТСТВОВАЛИ ЧЛЕНЫ СОВЕТА: А.И. Арчаков (Председатель совета), А.Е. Медведев (зам. Председателя совета), В.В. Поройков (зам. Председателя совета), Е.А. Карпова (Ученый секретарь совета), А.Е. Берман, А.В. Веселовский, А.С. Иванов, Ю.Д. Иванов, Е.Ф. Колесанова, А.А. Лагунин, А.В. Лисица, О.Д. Лопина, П.Г. Лохов, С.А. Мошковский, Т.О. Плешакова, Е.А. Пономаренко, Н.И. Соловьева, Е.В. Супрун, В.В. Шумянцева, К.Н. Ярыгин

Повестка заседания

1. Принятие к защите поступившей в совет диссертации:

научного сотрудника лаборатории фосфолипидных нанолекарств и транспортных систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» **Кострюковой Любови Викторовны** на тему: «Фосфолипидная наносистема направленного транспорта фотосенсибилизатора хлорина Е6 к опухолевым клеткам», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия. Научный руководитель – доктор биологических наук Торховская Татьяна Ивановна

СЛУШАЛИ:

Итоги работы комиссии диссертационного совета в составе д.б.н. Супрун Е.В., д.б.н., проф. РАН Мошковского С.А., д.б.н., проф., чл.-корр. РАН Поройкова В.В. по предварительному рассмотрению диссертационной работы научного сотрудника лаборатории фосфолипидных нанолекарств и транспортных систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» **Кострюковой Любови Викторовны** на тему: «Фосфолипидная наносистема направленного транспорта фотосенсибилизатора хлорина Е6 к опухолевым клеткам», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия.

(Председатель комиссии д.б.н. Супрун Е.В. зачитывает заключение экспертной комиссии).

ПОСТАНОВИЛИ:

На основании заключения комиссии диссертационного совета и единогласного открытого голосования принять к защите диссертационную работу **Кострюковой Любови Викторовны** на тему: «Фосфолипидная наносистема направленного транспорта фотосенсибилизатора хлорина Е6 к опухолевым клеткам», целью которой

было повысить эффективность препарата фотосенсибилизатора хлорина Е6 в опухолевых клетках путем присоединения его к наночастицам соевого фосфатидилхолина, модифицированных специфическими адресными и клеточно-проникающими пептидами, обеспечивающими направленность доставки и накопление на поверхности клеток.

Результатом исследования является создание комбинированного препарата на основе хлорина Е6 и ультрамалых фосфолипидных наночастиц, обеспечивших увеличение фотодинамической активности препарата *in vitro* и *in vivo* по сравнению с исходным. Разработаны пути адресной доставки комбинированного препарата на основе хлорина Е6 за счет включения в состав наночастиц пептида R7 и пептида с NGR-мотивом, увеличивающих эффективность присоединения встроенного в наночастицы хлорина Е6 к клеточной поверхности, повышающих общее накопление встроенного хлорина Е6 в опухолевых клетках и дающих увеличение фотодинамической активности препарата.

В работе впервые изучены и описаны физико-химические свойства и воздействие *in vitro* и *in vivo* препарата хлорина Е6, включенного в ультрамалые фосфолипидные наночастицы.

Степень достоверности диссертации подтверждается использованием проверенных физико-химических методов и соответствующего высокоточного оборудования, адекватных поставленным задачам. Достоверность результатов обусловлена необходимым числом повторений, а также использованием современных статистических методов обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в получении фосфолипидных композиций хлорина Е6, проведении физико-химических экспериментов и обработке их результатов, планировании работы в целом и обсуждении полученных данных, постановке задач для фармакологических испытаний полученных препаратов, участии в написании статей и представлении работы на различных научных конференциях.

По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов, объему и уровню выполнения диссертационная работа **Кострюковой Любови Викторовны** на тему: «Фосфолипидная наносистема направленного транспорта фотосенсибилизатора хлорина Е6 к опухолевым клеткам» соответствует критериям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г.).

НАЗНАЧИТЬ:

официальными оппонентами:

- Посыпанову Галину Ароновну, доктора биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и молекулярной медицины;
- Покровского Вадима Сергеевича, доктора медицинских наук, Федеральное

государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей;

ведущей организацией: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт, кафедра биохимии имени академика Т.Т. Березова);

предполагаемая дата защиты – 11 ноября 2021 г;
разрешить печатание на правах рукописи автореферата;
утвердить список рассылки автореферата.

2. Принятие к защите поступившей в совет диссертации:

(аспиранта) научного сотрудника лаборатории протеогеномики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» **Ключниковой Анны Алексеевны** на тему: «Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденоzindezaminazami», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия. Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор РАН Мошковский Сергей Александрович.

СЛУШАЛИ:

Итоги работы комиссии диссертационного совета в составе д.б.н., проф., чл.-корр. РАН Ярыгина К.Н., д.б.н., акад. РАН Лисицы А.В. и д.б.н. Пономаренко Е.А. по предварительному рассмотрению диссертационной работы (аспиранта) научного сотрудника лаборатории протеогеномики Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» **Ключниковой Анны Алексеевны** на тему: «Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденоzindezaminazami», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия.

(Председатель комиссии д.б.н., проф. чл.-корр. РАН Ярыгин К.Н. зачитывает заключение экспертной комиссии).

ПОСТАНОВИЛИ:

На основании заключения комиссии диссертационного совета и единогласного открытого голосования принять к защите диссертационную работу **Ключниковой**

Анны Алексеевны на тему: «Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденоzindezaminazами», которая посвящена решению задач, представляющих научный и практический интерес.

Результатом исследования Ключниковой А.А. является адаптация протеогеномного анализа к задаче исследования перекодирования белков вследствие редактирования РНК аденоzindezaminazами. Разработанный подход позволил впервые провести идентификацию событий перекодирования белков вследствие редактирования РНК в ЦНС плодовой мушки, мыши и человека. Показано, что в результате редактирования РНК перекодируются в основном белки цитоскелета и белки, обеспечивающие синаптическую передачу, причем протеомный анализ без использования других подходов позволяет детектировать лишь 2-3% происходящих замен аминокислотных остатков.

Научная новизна работы заключается в том, что для выявления перекодирования белков вследствие дезаминирования остатков аденоцина в кодонах мРНК ферментами семейства ADAR были впервые использованы панорамные протеомы головного мозга дрозофилы, мыши и человека с последующей верификацией и количественной оценкой предположительно перекодированных сайтов методами таргетной протеомики. Было впервые показано, что некоторые белки, играющие существенную роль в метаморфозе насекомых, перекодированы в очень существенной степени. Впервые четко показано, что «классические» протеомные методы не позволяют выявить большую часть сайтов перекодирования и для их идентификации необходимо использование протеогеномного подхода.

Актуальность работы, практическая и теоретическая значимость полученных результатов связаны с тем, что данное исследование показывает большие возможности протеогеномики при исследовании вариабельности белков-продуктов экспрессии одного гена и представляет собой пример успешного применения протеогеномного подхода к решению такого рода задач. Перекодирование белков вследствие редактирования РНК аденоzindezaminazами значительно повышает разнообразие белковых продуктов, что особенно важно для исследований в области изменения спектра белков при злокачественной трансформации, а также при генетических патологиях.

Высокая степень достоверности полученных соискательницей результатов подтверждается использованием современных высоконформативных методов обработки и оценки данных и тем, что они опубликованы в рецензируемых научных журналах. Выводы и положения, выносимые на защиту, отражены в опубликованных статьях и следуют из результатов исследований.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором лично выполнен поиск и анализ публикаций по теме диссертации, планирование экспериментов, пробоподготовка к анализу нуклеиновых кислот, анализ протеомных данных, интерпретация результатов и подготовка публикаций.

По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов, объему и уровню выполнения диссертационная работа **Ключниковой Анны**

Алексеевны на тему: «Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденозиндезаминазами» соответствует критериям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г.).

НАЗНАЧИТЬ:

официальными оппонентами:

1. Москаleva Алексея Александровича, доктора биологических наук, член-корр. РАН, Институт биологии научного центра Уральского отделения Российской академии наук (ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий;
2. Клычникова Олега Игоревича, кандидата биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Биологический факультет, старший научный сотрудник кафедры биохимии;

ведущей организацией: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН;

предполагаемая дата защиты – 11 ноября 2021 г;
разрешить печатание на правах рукописи автореферата;
утвердить список рассылки автореферата.

3. Принятие к защите поступившей в совет диссертации:

(аспиранта) младшего научного сотрудника лаборатории биоэлектрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» **Масамрех Рами Ахмад** на тему: «Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома Р450», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия. Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор Шумянцева Виктория Васильевна.

СЛУШАЛИ:

Итоги работы комиссии диссертационного совета в составе д.б.н., проф. Иванова А.С., д.б.н. Плешаковой Т.О. и д.б.н. Бермана А.Е. по предварительному рассмотрению диссертационной работы (аспиранта) младшего научного сотрудника лаборатории биоэлектрохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» **Масамрех Рами Ахмад** на тему: «Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими

изоферментами цитохрома Р450», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия

(Председатель комиссии д.б.н., проф. Иванов А.С. зачитывает заключение экспертной комиссии).

ПОСТАНОВИЛИ:

На основании заключения комиссии диссертационного совета и единогласного открытого голосования принять к защите диссертационную работу **Масамрех Рами Ахмад** на тему: «Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома Р450», которая посвящена решению задач, представляющих научный и практический интерес.

Актуальность работы связана с поиском эффективных лекарственных препаратов, ингибирующих стероид-метаболизирующие ферменты суперсемейства цитохрома Р450, для лечения рака предстательной железы без побочных эффектов в виде нарушения метаболизма кортикоидов.

Научная новизна работы заключается в том, что (1) впервые с помощью абсорбционной спектроскопии исследовано взаимодействие абиратерона, галетерона и ряда их метаболитов с активными центрами стероид-метаболизирующих цитохромов Р450 (CYP21A2, CYP51A1, CYP11A1, CYP19A1, CYP3A4), (2) получены равновесные значения констант диссоциации комплексов, (3) выявлены потенциальные молекулярные мишени новых противоопухолевых соединений, (4) впервые было исследовано ингибирование CYP21A2, являющегося одним из ключевых ферментов биосинтеза кортикоидных гормонов, препаратами D4A, галетерона и D4G, (5) методами электрохимического анализа впервые выявлены субстратные свойства абиратерона и галетерона по отношению к CYP51A1, (6) предсказаны возможные побочные эффекты исследованных соединений, что крайне важно для практики их применения в онкологии.

Практическая ценность работы заключается в том, что полученные результаты позволяют предсказать возможные побочные эффекты действия новых противоопухолевых соединений при лечении рака предстательной железы, таких как изменение метаболизма стероидов, нарушению биосинтеза эстрогенов, а также межлекарственные взаимодействия, что необходимо учитывать при совместном приёме с лекарствами, метаболизируемыми цитохромами Р450.

Степень достоверности диссертации подтверждается тем, что основные выводы работы сделаны на основе статистически обработанных данных и полностью соответствуют полученным результатам.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы по теме диссертации, планировании и выполнении основной части экспериментов, всех расчётов и статистической обработке экспериментальных данных. Компьютерные работы по молекулярному докингу были выполнены совместно с сотрудниками лаборатории структурной биоинформатики ИБМХ, масс-спектрометрический анализ – совместно с сотрудниками лаборатории системной биологии ИБМХ и группы масс-

спектрометрии ЦКП «Протеом человека», синтез метаболита галетерона D4G был выполнен в лаборатории феромонов АО «Щёлково Агрохим».

По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов, объему и уровню выполнения диссертационная работа **Масамрех Рами Ахмад** на тему: «Взаимодействие новых потенциальных противоопухолевых препаратов со стероид-метаболизирующими изоферментами цитохрома P450» соответствует критериям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г.).

НАЗНАЧИТЬ:

официальными оппонентами:

1. Штиля Александра Альбертовича, доктора медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) НИИ канцерогенеза, заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток.
2. Федотову Юлию Олеговну, доктора биологических наук, доцента, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроэндокринологии;

ведущей организацией: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

предполагаемая дата защиты – 25 ноября 2021 г;
разрешить печатание на правах рукописи автореферата;
утвердить список рассылки автореферата.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
ДОКТ. БИОЛ. НАУК, АКАДЕМИК РАН

А.И. АРЧАКОВ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
КАНД. ХИМ. НАУК

Е.А. КАРПОВА

