

Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Федерального агентства научных организаций России по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «15» ноября 2016 г. № 69

О присуждении Жарковой Марии Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Сочетанное действие белков и пептидов системы врожденного иммунитета и соединений различной химической природы в реализации их антибиотических свойств» по специальностям «14.03.03. – патологическая физиология» и «03.01.04 – биохимия» принята к защите 13 сентября 2016 г., протокол № 61 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Жаркова Мария Сергеевна, 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончила с отличием Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», в 2015 – очную аспирантуру в отделе Общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», в настоящее время работает научным сотрудником в отделе Общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО.

Диссертация выполнена в отделе Общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» ФАНО.

Научные руководители:

- 1) доктор биологических наук, доцент Шамова Ольга Валерьевна, заведующий отделом Общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»;
- 2) кандидат медицинских наук, доцент Орлов Дмитрий Сергеевич, старший научный сотрудник отдела Общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Официальные оппоненты:

- 1) Чалисова Наталья Иосифовна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы пептидной регуляции старения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук;
- 2) Арутюнян Александр Вартанович, заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

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 заключении, подписанном Цыганом Василием Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патологической физиологии, и Ивановым Андреем Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой,

представляющей интерес как в сфере фундаментального изучения молекулярно-клеточных механизмов защитных реакций организма, так и для разработки практических подходов к созданию на основе антимикробных пептидов и белков терапевтических средств, эффективных против патогенов, устойчивых к применяемым в клинике лекарственным препаратам. Тематика диссертации актуальна и соответствует паспортам заявленных специальностей.

Соискатель имеет 30 печатных работ, в том числе по теме диссертации 22 публикации – 7 статей и 15 тезисов докладов – общим объемом 5,75 условного печатного листа, авторский вклад составил 75%, 7 статей по теме диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях. Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Шамова О.В., Орлов Д.С., Пазина Т.Ю., Ямщикова Е.В., Орлов С.Б., **Жаркова М.С.**, Гринчук Т.М., Арцыбашева И.В., Юхнев В.А., Кокряков В.Н. Изучение молекулярно-клеточных основ цитотоксического действия антимикробных пептидов на опухолевые клетки // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 1). – С. 207-212.

2. Ямщикова Е.В., Орлов Д.С., Колодкин Н.И., **Жаркова М.С.**, Пазина Т.Ю., Сакута Г.А., Трулев А.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Биологическая активность обогащенных пролином защитных пептидов системы врожденного иммунитета // Цитокины и воспаление. – 2012. – Том 11. – №2. – С. 100-106.

3. **Жаркова М.С.**, Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. – 2014. – Выпуск 1. – С. 98-114.

4. **Жаркова М.С.** Синергизм антибактериального действия антимикробных пептидов и конвенциональных антибиотиков // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Том 8 (17), № 3. – С. 792-795.

5. **Жаркова М.С.**, Шамова О.В., Орлов Д.С., Голубева О.Ю.

Антибактериальное и цитотоксическое действие биоконъюгатов природных антимикробных полипептидов с наночастицами серебра // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Том 9 (18), № 2(1). – С. 779-781.

6. Орлов Д.С., Артамонов А.Ю., **Жаркова М.С.**, Копейкин П.М., Орлов С.Б. Молекулярные механизмы действия пептида врожденного иммунитета протегрина 1 на мембраны бактерии *E.coli* ML35p. // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Том 9 (18), № 2(1). – С. 508-510.

7. **Жаркова М.С.**, Артамонов А.Ю., Гринчук Т.М., Буцкина Е.А., Пазина Т.Ю., Орлов Д.С., Шамова О.В. Пептиды системы врожденного иммунитета модулируют цитотоксическое действие противоопухолевых антибиотиков // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Том 10 (19), № 2(1). – С. 548-550.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Самойлова В.О., члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией физиологии и биофизики клетки Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук;
2. Азизовой Г.И., доктора биологических наук, доцента кафедры биохимии Азербайджанского Медицинского Университета;
3. Афиногенова Г.Е., доктора медицинских наук, профессора кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета;
4. Вишневого Б.И., доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
5. Кветного И.М., доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела Патоморфологии Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

6. Зарубаева В.В., кандидата биологических наук, заведующего группой по тестированию специфической активности противовирусных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт Гриппа» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат. В качестве замечания к оформлению диссертационной работы Зарубаев В.В. в своём отзыве отмечает излишне подробное описание используемых методов, а также их теоретического обоснования, что более приемлемо для методических рекомендаций или научных статей, тогда как для диссертации достаточно описания хода эксперимента и ссылки на используемые методики. Однако это замечание, по мнению Зарубаева В.В., ни в коей мере не умаляет достоинств работы и не влияет на качество полученных результатов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью своими достижениями в рассматриваемых областях медико-биологических наук.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о механизме формирования синергического взаимодействия между антимикробными пептидами и классическими антибиотиками, а именно установлено, что в присутствии исследуемых антимикробных пептидов облегчается проникновение в бактериальную клетку антибиотиков, которые в свою очередь влияют на динамику взаимодействия антимикробного пептида с бактериальными мембранами; **предложена оригинальная научная гипотеза** о возможности усиления микробоцидного эффекта антимикробных пептидов и скорости

развития их повреждающего действия на мембраны бактерий в присутствии низких концентраций природных желчных кислот; **доказана** перспективность использования стратегий сочетанного применения антимикробных пептидов и их конъюгации с другими терапевтическими агентами для разработки лекарственных средств на основе антимикробных пептидов; **введены** новые представления о совместном действии антибиотиков, имеющих различные мишени в бактериальных клетках, с антимикробными пептидами человека, сделаны заключения, значимые для понимания молекулярно-клеточных механизмов врождённого иммунитета.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение об отсутствии взаимосвязи в усилении антимикробных и токсических в отношении собственных клеток организма свойств при сочетанном действии антимикробных пептидов и белков системы врождённого иммунитета, что может вносить вклад в обеспечение селективности антибиотического действия данных соединений; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован широкий спектр биохимических, микробиологических, физико-химических и молекулярно-биологических методов исследования, световая и флуоресцентная микроскопия; **изложены** доказательства высокой бактерицидной активности конъюгатов наночастиц серебра и антимикробных полипептидов в отношении широкого спектра микроорганизмов, а также **приведены** факты о высокой вероятности проявления синергизма антибактериального действия между антимикробными пептидами и классическими антибиотиками, влияющими на внутриклеточный синтез биомолекул; **изучены** особенности микробоцидного действия биоконъюгатов наночастиц серебра с антимикробными пептидами и механизмы, лежащие в основе синергетического взаимодействия антимикробных пептидов и антибиотиков; **получены сведения** о синергизме противоопухолевой активности антимикробных пептидов и противоопухолевых препаратов при их

сочетанном применении в отношении культивируемых опухолевых клеток, устойчивых к действию последних; **раскрыта** степень вовлечённости процессов некроза и апоптоза при совместном противоопухолевом действии мембранолитического антимикробного пептида протегрина-1 и противоопухолевого препарата доксорубицина.

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

определены перспективы сочетанного использования существующих терапевтических агентов с антимикробными пептидами для снижения действующих концентраций указанных соединений и преодоления проблемы лекарственной устойчивости; **представлены** рекомендации по использованию подходов комплексного применения и конъюгации антимикробных пептидов с другими соединениями, обладающими желаемым видом активности, для последующей практической разработки препаратов на их основе; **предложено** использовать материалы настоящей работы при дальнейшем изучении молекулярно-клеточных механизмов врождённого иммунитета, а также в образовательной практике в курсах нормальной и патологической физиологии, иммунологии и биохимии.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты **экспериментальных работ** получены на современном сертифицированном оборудовании, с использованием методов, адекватных поставленным задачам; воспроизводимость результатов показана в достаточном числе независимых экспериментов; **теории и идеи**, изложенные в работе, базируются на анализе полученных автором экспериментальных данных, их сравнении и обобщении с результатами, приводившимися ранее в независимых литературных источниках, и анализе существующих представлений по рассматриваемым вопросам; **установлено** качественное соответствие ряда полученных данных результатам, представленным в независимых источниках по данной тематике; **использованы** адекватные современные методы сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах процесса выполнения диссертационной работы: подборе и анализе литературы по теме диссертации, составлении плана экспериментальных исследований, самостоятельном их выполнении, статистической обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, их трактовке и обобщении, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации её результатов на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 15 ноября 2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Жарковой М.С. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология и 3 доктора наук по специальности 03.01.04 – биохимия, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали:

За – 26, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя диссертационного совета

Академик РАН, профессор



Корнева Е.А.

Ученый секретарь диссертационного совета

К.б.н., доцент



Алешина Г.М.

