

Протокол № 111

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 22.03.2023

Председатель диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь – кандидат медицинских наук Мухин Валерий Николаевич

Слушали: Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе **Бердичевского Григория Михайловича**, выполненной на тему **«Конъюгаты наноалмазов с цитостатиками (доксорубин, диоксадэт): биологическая и цитотоксическая активность»** на соискание ученой степени кандидата наук.

По отрасли наук: биологические науки

По специальности: 1.5.4. – Биохимия

Председатель экспертной комиссии – доктор биологических наук, профессор Шавловский Михаил Михайлович

Члены экспертной комиссии: доктор медицинских наук, профессор Денисенко Александр Дорوفеевич; доктор биологических наук Соколов Алексей Викторович

В заключении отмечалось, что диссертационная работа Бердичевского Григория Михайловича посвящена **актуальной проблеме** – исследованию биологической активности и гемосовместимости конъюгатов наноалмазов детонационного синтеза (ДНА) с цитостатиками доксорубицином и диоксадэтом. В работе исследуются гемосовместимость, цитотоксичность, влияние на функции митохондрий, механизмы интернализации ДНА и их конъюгатов с доксорубицином (ДНА-Докс) и диоксадэтом (ДНА-Диокс) *in vitro*.

В рамках диссертационной работы автором были получены данные, демонстрирующие высокую биосовместимость полученных конъюгатов. Показано отсутствие влияния ДНА, ДНА-докс и ДНА-диокс на систему плазмо-коагуляционного гемостаза в тестах АПТВ, ПВ и ТВ, на функциональную активность тромбоцитов и мембрану эритроцитов, а также их высокое сродство к альбумину определяет хорошую гемосовместимость ДНА-Докс и ДНА-Диокс.

ДНА-Докс и ДНА-Диокс оказывают ингибирующий эффект на АТФазу за счет присутствия самих ДНА в составе конъюгатов (модель - протеолипосомы). При длительной инкубации (модель - культура клеток РАНС-1) ДНА-Докс по сравнению с ДНА-Диокс значительно снижает митохондриальный мембранный потенциал, что может

быть обусловлено комбинацией ингибирующего эффекта ДНА и Докс-зависимой генерацией активных форм кислорода.

Для клеточной линии глиобластомы T98G ДНА–Докс и ДНА–Диокс демонстрируют большую цитотоксичность при меньшей концентрации Докс и Диокс в составе конъюгатов по сравнению с индивидуальными препаратами; при этом ДНА–Диокс статистически значимо превосходит ДНА–Докс при всех изученных концентрациях, что обеспечивает его преимущество при дальнейшем изучении.

ДНА–Диокс интернализируется в клетки HeLa преимущественно посредством неспецифического актин-зависимого механизма, а для ДНА– Докс возможны актин- и клатрин-зависимые пути эндоцитоза.

Представленные в диссертации результаты отличаются **научной новизной**, состоящей в том, что впервые была исследована гемосовместимость (влияние на систему плазмо-коагуляционного гемостаза, на функциональную активность тромбоцитов и мембрану эритроцитов, а также константа связывания с альбумином), цитотоксичность, механизм эндоцитоза и влияние на функции митохондрий конъюгата ДНА-диокс.

Практическая значимость работы заключается в обосновании возможности использования конъюгата ДНА-Диокс для изучения на моделях *in vivo*.

Степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, подкреплена достаточным числом повторов воспроизводимых экспериментов; использованием современных биохимических методов исследования. Правомочность выводов базируется на использовании адекватных методов статистического анализа результатов наблюдений. Все примененные методические подходы адекватны поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования прошли необходимое рецензирование и апробацию. Материалы работы докладывались автором на международных и российских конференциях. Результаты диссертации опубликованы в 9 научных публикациях, в том числе в 2 статьях в рецензируемых журналах перечня ВАК РФ и 1 статьи в журналах, индексируемых в Scopus.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов без ссылок на автора или источник заимствования, а также результатов работ, выполненных Г.М. Бердичевским в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Выводы корректны и соответствуют поставленным задачам и представленным результатам.

Тема диссертации и ее содержание соответствуют специальности 1.5.4. – Биохимия, в частности, областям исследования: п. 1. Проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул и надмолекулярных комплексов в биологических объектах, изучение молекулярной организации структурных компонентов, выяснение путей метаболизма и их взаимосвязей; п. 5. Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных веществ в медицине и других отраслях народного хозяйства; п. 13. Проблемы превращения и обезвреживаний ксенобиотиков. Молекулярные основы превращений искусственных материалов под влиянием живых организмов. Биохимические проблемы экологии; п. 14. Исследования молекулярных механизмов реагирования клеточных компонентов и живых организмов на проникающую радиацию, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, электромагнитные поля, механические, холодовые, тепловые, химические, токсические и другие экстремальные воздействия. Биохимические исследования по созданию протективных средств на эти воздействия. Изучение роли активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления и свободно радикальных продуктов в нарушениях и регулировании метаболических процессов в биосистемах.

Работа не содержит секретных данных и сведений для служебного использования, а практически все результаты диссертационной работы опубликованы в открытой печати.

Диссертационная работа Бердичевского Григория Михайловича на соискание степени кандидата биологических наук выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре биологической химии, научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент **Васина Любовь Васильевна**.

Постановили:

1. Утвердить заключение комиссии о соответствии диссертации Бердичевского Григория Михайловича на тему «Конъюгаты наноалмазов с цитостатиками (доксорубицин, диоксадэт): биологическая и цитотоксическая активность» на соискание ученой степени кандидата наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 1.5.4. – Биохимия.

2. **Принять** диссертационную работу Бердичевского Г.М.. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия к открытой защите.

3. **Назначить** по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, являющийся одним из ведущих научных учреждений Российской Федерации. Отдел фундаментальных исследований, группа молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения, является одним из ведущих научно-исследовательских учреждений Российской Федерации, занимающимся изучением углеродных наночастиц в качестве систем доставки цитостатиков к опухолевым тканям.

4. **Назначить официальных оппонентов:**

Саранцеву Светлану Владимировну – доктора биологических наук, заместителя директора по научной работе Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Заведующую лабораторией экспериментальной и прикладной генетики. Саранцева С. В. является признанным специалистом в области изучения биомедицинского применения наночастиц, и их биосовместимости.

Торопову Яну Владимировну - доктора биологических наук, заместителя директора по научной работе Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Торопова Я. Г. является признанным специалистом в области изучения биологической активности наночастиц, цитостатиков и их биосовместимости.

5. **Предполагаемая дата защиты** – 25 мая 2023 г.

6. **Утвердить** список организаций и лиц для рассылки авторефератов.

7. **Разрешить** опубликовать автореферат на правах рукописи.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Васильев В.Б.

Мухин В.Н.