

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25 мая 2023 г. № 119

О присуждении Бердичевскому Григорию Михайловичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Конъюгаты наноалмазов с цитостатиками (доксорубин, диоксадэт): биологическая и цитотоксическая активность»

по специальности 1.5.4. – Биохимия принята к защите 20 апреля 2023 г. (протокол заседания № 111) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Бердичевский Григорий Михайлович 19.07.1986 г. рождения. В 2009 году окончил химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «Химия» (кафедра органической химии). После окончания университета занимался хромато-масс-спектрометрическими методами анализа в области биохимии. Работал в институте метрологии в отделе государственного первичного эталона в области органического анализа на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением. С 2013 работал в биохимической лаборатории Санкт-Петербургского медико-генетического центра, где занимался разработкой и внедрением хроматографических и хромато-масс-

спектрометрических методов анализа маркеров различных биохимических патологий в должности химика-эксперта, где в дальнейшем стал руководителем направления в области хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. С 2019 по 2022 г. обучался в аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» по специальности 1.5.4. Биохимия. В настоящее время работает в должности старшего лаборанта в этом же учреждении, на кафедре биологической химии, совмещая научную работу над диссертацией с преподавательской деятельностью.

Диссертация Бердичевского Григория Михайловича выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:** Торопова Яна Геннадьевна – доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе Института экспериментальной медицины; доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра «Курчатовский институт», заместитель директора по научной работе; лаборатория экспериментальной и прикладной генетики, заведующий, **дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Руководителем отдела фундаментальных исследований, главным научным сотрудником группы молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения, доктором медицинских наук Молчановым Олегом Евгеньевичем, утверждённом директором ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. Д.Н. Майстренко 4 мая 2023 г., указала, что диссертация «является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне и содержит решение актуальной научной задачи по изучению биологической активности конъюгатов наноалмазов с дисксадэтом и доксорубицином с целью сравнения их свойств».

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 статьи. Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. G. M. Berdichevskiy, L. V. Vasina, S. V. Ageev, A. A. Meshcheriakov, M. A. Galkin, R. R. Ishmukhametov, A. V. Nashchekin, D. A. Kirilenko, A. V. Petrov, S. D. Martynova, K. N. Semenov, V. V. Sharoyko A comprehensive study of biocompatibility of detonation nanodiamonds // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – Т.323. - С. 115763-115777. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 14 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, планирование эксперимента, определены: влияние ДНА и их конъюгатов с цитостатиками на амплитуду агрегации тромбоцитов, влияние на уровень генотоксичности, сродство к альбумину, антирадикальная активность, проведена интерпретация ЯМР-, ИК-, и УФ-спектров, данных по влиянию на активность АТФазы, анализ данных определения размера и поверхностного потенциала. Проведен анализ полученных результатов и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 70 %).



2. Г.М. Бердичевский, Л.В. Васина, Е.В. Рюмина, В.В. Шаройко, К.Н. Семенов Перспективы использования наноалмазов в медицине (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 1- С. 42-48к. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведен анализ данных, подготовка публикации к печати. (авторский вклад составил 65 %).

3. Г. М. Бердичевский, Л. В. Васина, М. А. Галкин, В. В. Шаройко, К. Н. Семенов Изучение влияния детонационных наноалмазов и их конъюгатов с доксорубицином и диоксидом на мембрану митохондрий // Известия Иркутского государственного университета. Серия биология. Экология. – в печати. Вклад соискателя: предложена концепция исследования, планирование эксперимента, участие в экспериментах и интерпретация данных по влиянию изучаемых веществ на активность АТФазы, и на митохондриальный мембранный потенциал. Проведен анализ полученных результатов и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 75 %).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Ещенко Наталья Дмитриевна – доктор биологических наук профессор кафедры биохимии Биологического факультета Санкт-Петербургского государственного Университета.

2. Винников Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова, заведующий научно-исследовательской лабораторией профессиональных рисков для здоровья Федерального государственного автономного образовательного, учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

3. Вохмянина Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, Доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-

Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, которые посвящены изучению цитостатиков и наночастиц: их биологической активности, биосовместимости, медицинскому применению, в том числе в качестве систем доставки цитостатиков к опухолевым тканям.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработаны** методические подходы (определение гемосовместимости, влияние на функцию митохондрий) для оценки безопасности конъюгатов цитостатиков на основе функционализированных углеродных наноматериалов, позволяющие определить вклад каждого компонента в эффекты конъюгатов;

**предложена** оригинальная гипотеза, объясняющая ингибирующий эффект конъюгатов наноалмазов с доксорубицином и диоксадэтом на основной фермент окислительного фосфорилирования – АТФсинтазу присутствием наноалмазов в их составе, а снижение величины мембранного митохондриального потенциала - бинарным ингибирующим эффектом наноалмазов в совокупности с доксорубицин-зависимой генерацией активных форм кислорода;

**доказана** специфическая противоопухолевая активность и острая токсичность в моделях глиобластомы *in vivo* конъюгата наноалмазов с диоксадэтом.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения о том, что конъюгаты противоопухолевых препаратов с наноалмазами обладают преимуществами по сравнению с традиционными цитостатиками: лучшей гемосовместимостью, способностью связываться с альбумином, большей цитотоксичностью при меньшей

концентрации Докс и Диокс в составе конъюгатов (клеточная модель глиобластомы линии T98G).

**применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных биохимических методов исследования (метод турбидиметрии, оптико-механический метод, метод спектрофлуоресценции и метод спектрофотометрии), а также адекватных методов статистической обработки полученных данных, что обеспечило возможность проанализировать взаимодействие конъюгатов наноалмазов и цитостатиков с биологическими объектами.

**изложены** доказательства и обоснована целесообразность дальнейшего исследования ДНА–Диокс в моделях глиобластомы *in vivo*, основанные на данных о цитотоксических свойствах на клеточной модели глиобластомы линии T98G.

**раскрыты** механизмы поступления конъюгатов наноалмазов с доксорубицином и диоксадэтом в опухолевые клетки (ДНА–Диокс интернализируется в клетки HeLa преимущественно посредством неспецифического актин-зависимого механизма, а для ДНА– Докс возможны актин- и клатрин-зависимые пути эндоцитоза).

**изучены** причинно-следственные связи между размером частиц наноалмазов и конъюгатов с цитостатиками в зависимости от способа получения дисперсий (с использованием воды или бедной тромбоцитами плазмы).

**проведена модернизация** метода определения гемолитической активности конъюгатов наноалмазов с цитостатиками, обеспечивающего получение новых результатов по теме диссертации.

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

**разработан и внедрен:**

- комплексный методический алгоритм исследования био- и гемосовместимости функционализированных углеродных наноматериалов для тестирования наноносителей в системах доставки противоопухолевых препаратов на их основе;



**определены** перспективы и способы практического использования конъюгатов детонационных наноалмазов с доксорубицином и диоксадэтом в качестве наномедицинских препаратов;

**создана** модель оценки эффективности поступления конъюгатов противоопухолевых препаратов на основе наноалмазов в опухолевые клетки с использованием ингибиторов эндоцитоза;

**представлены** доказательства, основанные на данных о наличии ингибирующего эффекта наноалмазов на рекомбинантную  $F_1F_0$  АТФазу *E. coli* и способности доксорубицина снижать величину митохондриального мембранного потенциала, не оказывая при этом влияния на активность АТФазы, обосновывающие целесообразность использования искусственных моделей природных мембран наряду с культурами клеток в целях более глубокого изучения влияния детонационных наноалмазов в качестве носителя на биоэнергетику клетки.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием общепризнанных современных методов исследования, на достаточном объеме фактического материала, с применением современных статистических методов анализа, адекватных поставленным задачам;

**теория** построена на анализе известных фактов и полученных автором результатов, касающихся биологической активности противоопухолевых препаратов доксорубицин и диоксадэт в составе конъюгатов с наноалмазами детонационного синтеза в экспериментальных протоколах *in vitro*, и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации.

**идея** базируется на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследователей о путях повышения эффективности лечения онкологических заболеваний за счёт использования химиопрепаратов в сочетании с наноалмазами детонационного синтеза и подходах к обеспечению направленного транспорта лекарственных средств;

**использован** сравнительный анализ авторских данных с работами отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

**использованы** современные методики сбора и анализа исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

**Личный вклад** соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе направления и организации исследования, анализе литературных источников по соответствующей теме, разработке оптимальных методических подходов, проведении исследований, статистической обработке полученных результатов и их анализе, подготовке публикаций, а также апробации результатов на конференциях.

**На заседании 25.05.2023 г. диссертационный совет принял решение:**

за исследование биологических свойств (гемосовместимость, цитотоксичность, влияние на функцию митохондрий) новых конъюгатов наноалмазов детонационного синтеза с цитостатиками (доксорубицин, диоксадэт) и выяснение механизма их поступления в опухолевые клетки присудить Бердичевскому Г. М. ученую степень кандидата биологических наук.

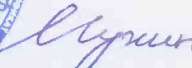
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» - 25, «против» - 1, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

 Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

 Мухин В. Н.

25 мая 2023 г.

