

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.152.01 (Д 002.127.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ им. И.М. СЕЧЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 22 июня 2021 года № _____

о присуждении **Рак Александре Яковлевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук (специальность 1.5.4 биохимия).

Диссертация «ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЕКОМБИНАНТНОГО АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ» по специальности 03.01.04 «биохимия» принята к защите 15 апреля 2021 года, протокол № 135, диссертационным советом Д 002.127.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, дом 44. Диссертационный совет 24.1.152.01 (Д 002.127.01) утвержден приказом Министерства образования и науки РФ от 11.04.2012 №105/нк.

Соискатель Рак Александра Яковлевна, 1994 года рождения, в 2016 году окончила ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по направлению «Биология». В настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории биохимии белка Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России (ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России). Диссертация выполнена в этом же учреждении. В период подготовки диссертации А.Я. Рак с 2016 по 2020 гг. обучалась в очной аспирантуре на биологическом факультете ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности «биохимия».

Научный руководитель – доктор биологических наук Соколов Алексей Викторович, заведующий лабораторией биохимической генетики Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Диплом об окончании аспирантуры и сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2020 году в Санкт-Петербургском государственном университете.

Официальные оппоненты:

1. Гужова Ирина Владимировна, гражданство РФ, доктор биологических наук, заведующий лабораторией защитных механизмов клетки Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук;
2. Самойлович Марина Платоновна, гражданство РФ, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории гибридных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства здравоохранения РФ, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном заслуженным деятелем науки РФ, доктором биологических наук, профессором, главным научным сотрудником Отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Арутюняном Александром Вартановичем и утвержденном директором Института член-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором Коганом Игорем Юрьевичем, указала, что диссертационная работа Рак Александры Яковлевны представляет собой завершённое научное исследование, которое посвящено актуальной проблеме изучения посттрансляционного процессинга и цитотоксических свойств различных форм рекомбинантного антимюллера гормона (АМГ) человека.

В отзыве указано, что диссертационная работа А.Я. Рак отличается грамотным, четко выстроенным дизайном исследования. Правильно спланированные эксперименты, достаточный по объёму экспериментальный материал, применение современных биохимических и статистических методов позволило диссертанту получить научно-обоснованные достоверные выводы, в полной мере раскрывающие цель исследования и отвечающие поставленным задачам. Отмечено, что полученные в работе данные расширяют представления о биохимии АМГ и являются важными для дальнейшей разработки противоопухолевых лекарственных средств на основе этого вещества.

Ведущее учреждение заключило, что по актуальности, новизне поставленных и решенных задач, научному и практическому значению диссертационная работа Рак Александры Яковлевны «Получение и исследование биологических свойств рекомбинантного антимюллера гормона человека и его производных» полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а автор

исследования достоин искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 — биохимия.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации; 9 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов кандидатских диссертаций, и 3 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

Статьи по теме диссертации:

1. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Петров А.В., Симбирцев А.С., Ищенко А.М. Антимюллеров гормон: структура, сигнальный путь и противоопухолевая активность // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15. - № 3-4. – С. 256-264.
2. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Пигарева Н.В., Симбирцев А.С., Ищенко А.М. Моноклональные антитела против рецептора антимюллерова гормона человека как новый инструмент для диагностики и терапии рака // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 58-61.
3. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Пигарева Н.В., Симбирцев А.С., Ищенко А.М. Цитотоксическое действие активированного рекомбинантного антимюллерова гормона как основа для разработки нового лекарственного средства // Цитология. – 2018. - Т. 60. - № 9. – С. 704-711.
4. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Колобов А.А., Ищенко А.М. Моноклональные антитела против С-концевого фрагмента рекомбинантного антимюллерова гормона человека: инструмент для очистки, детекции и исследования // Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 17. - № 1-4. – С. 72-79.
5. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Протасов Е.А., Родин С.В., Жахов А.В., Забродская Я.А., Ищенко А.М. Спонтанный протеолитический процессинг рекомбинантного антимюллерова гормона человека: структурные и функциональные различия молекулярных форм // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55. - № 1. – С. 25-33.
6. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Ищенко А.М. Рецептор антимюллерова гормона II типа как потенциальная мишень для противоопухолевой терапии // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65. - № 3. – С. 202-213.
7. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Петров А.В., Горбунов Н.П., Ищенко А.М. Динамика сывороточных уровней общего и биологически активного антимюллерова гормона у человека в различные периоды жизни // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. - № 6. – С. 342-347.
8. **Rak A.Ya.**, Trofimov A.V., Stefanov V.E., Ischenko A.M. Is a hormone a protease? Proteolytic properties of human recombinant anti-mullerian hormone // Biological Communications. – 2019. – Vol. 64. – № 3. – P. 201-210.

9. **Rak A.Ya.**, Trofimov A.V., Pigareva N.V., Protasov E.A., Karabanova E.A., Ischenko A.M. Purification of human recombinant anti-mullerian hormone and its derivatives // Biomedical chromatography. – 2020. – P. e4782.
10. **Рак А.Я.**, Трофимов А.В., Ищенко А.М., Соколов А.В. Исследование взаимодействия различных форм рекомбинантного антимюллерова гормона человека с химерным аналогом его рецептора II типа // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67. - № 1. – С. 66-73.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. от ведущего научного сотрудника лаборатории иммунохимии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения РФ, доктора биологических наук Ульяновой Людмилы Ивановны;
2. от руководителя центра Биофотоника Федерального исследовательского центра «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), доктора биологических наук Гудкова Сергея Владимировича;
3. от заведующего кафедрой патологической физиологии, ведущего научного сотрудника научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, доктора медицинских наук, профессора Осикова Михаила Владимировича;
4. от заведующего лабораторией биохимии опухолей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», НИИ онкологии, доктора медицинских наук, профессора Кондаковой Ирины Викторовны.

Все отзывы на автореферат диссертации положительные, в них сделано заключение о том, что диссертационная работа А.Я. Рак отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук. Замечания в отзывах на автореферат отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что назначенные оппоненты являются компетентными учеными в области получения моноклональных антител и рекомбинантных белков и исследования их влияния на различные клеточные процессы.

Ведущее учреждение – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и

репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства здравоохранения РФ широко известно своими достижениями в области биохимии и молекулярной биологии, в настоящее время также получило свое развитие направление биомедицинских нанотехнологий, что обеспечивает уверенность в компетентной оценке научной и практической ценности диссертации А.Я. Рак.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований получены следующие теоретически значимые результаты:

Продемонстрирована способность рекомбинантного АМГ и С-рАМГ к спонтанному аутокаталитическому расщеплению, а также определен сайт ограниченного протеолиза в молекуле С-рАМГ. Исследована способность различных форм гормона к взаимодействию с аналогом рецептора II типа, а также впервые определены количественные характеристики связывания. Кроме того, впервые с помощью оригинальной тест-системы прямым методом исследовано содержание активированных форм АМГ в пробах сыворотки крови лиц различного пола и возраста.

Практическая значимость исследования обоснована тем, что в ходе его выполнения получены уникальные антитела, позволяющие напрямую детектировать функционально активные формы АМГ ввиду специфичности к эпитопу молекулы гормона, оказывающемуся доступным только после специфического протеолиза. На основе данных антител разработана эффективная технология получения препаратов рекомбинантного АМГ и его производных с доказанной биологической активностью, охарактеризованной на разных объектах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, что может служить для их сертификации при промышленном производстве. Представленные результаты важны для разработки и проведения масштабных доклинических исследований противоопухолевых лекарственных средств целенаправленного действия на основе рекомбинантного гормона. К научно-практической значимости работы относится и то, что разработанные в ней тест-системы могут стать основой первого отечественного комплексного клинического диагностикума для детекции АМГ в биологических жидкостях.

Полученные данные могут быть использованы в курсах лекций для студентов биологического, медицинского и фармацевтического профиля.

Оценка достоверности результатов диссертации показала, что все исследования проведены на достаточном объеме экспериментального материала с использованием современных, адекватных поставленным задачам подходов. Полученные данные обработаны соответствующими методами статистики, применяемыми в биологических исследованиях. Результаты исследования обсуждены на профильных международных конференциях и

опубликованы в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах.

Личный вклад Рак А.Я. в работу состоит в планировании комплексных экспериментов, их организации и проведении, подборе и оптимизации производственных и аналитических методик, анализе и статистической обработке результатов, подготовке к публикации статей и отчетов по теме диссертации, представлении полученных результатов на российских и международных конференциях. В совместных публикациях вклад автора составил от 50 до 95%.

На основании материалов диссертации, выступлений членов диссертационного совета, отзывов ведущей организации и оппонентов, публикаций диссертанта диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Рак А.Я. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, изложенным в Постановлении Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 «Положение о присуждении ученых степеней» (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

На заседании 22 июня 2021 года, которое проходило в режиме видеоконференции, диссертационный совет принял решение присудить Рак Александре Яковлевне ученую степень кандидата биологических наук. В заседании диссертационного совета приняло участие 19 членов совета (в том числе 8 докторов наук по специальности 1.5.4 (03.01.04) «биохимия» из 22, входящих в его состав. В удаленном интерактивном режиме участвовали в заседании 11 членов совета, в зале заседаний присутствовали 8 членов совета. Результаты открытого голосования: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – 0.

Председатель диссертационного совета
академик



Н.П. Веселкин
Н.П. Веселкин

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Р.Г. Парнова

Р.Г. Парнова

22 июня 2021 г.