

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.039.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
ИМ. Н. М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23.09.2015 г., протокол № 10

О присуждении Смолиной Анастасии Васильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Физико-химические механизмы действия водорастворимых производных фуллерена C_{60} на терапевтические мишени болезни Альцгеймера» в виде рукописи по специальности 03.01.02 – биофизика принята к защите 17.06.2015 г., протокол № 9 диссертационным советом Д 002.039.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4, приказом Министерства образования и науки 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Смолина Анастасия Васильевна, 1987 года рождения. В 2010 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ивановский государственный университет по специальности «биология». С 29.09.2010 г. по 29.09.2013 г. обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук по специальности 03.01.02 – биофизика. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук (Московская обл., г. Черноголовка).

Диссертация выполнена в лаборатории физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук (Московская обл., г. Черноголовка).

Научные руководители:

Котельникова Раиса Алексеевна, кандидат физико-математических наук, заведующая лабораторией физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук;

Григорьев Владимир Викторович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрорецепции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Алесенко Алиса Владимировна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией нейролипидологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук;

Пашенко Владимир Захарович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий сектором биофотоники кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (Московская обл., г. Пущино) в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ Подлубной Зоей Александровной, зав. лабораторией структуры и функций мышечных белков, доктором биологических наук

Вихлянцевым Иваном Милентьевичем, ведущим научным сотрудником лаборатории структуры и функций мышечных белков, и утвержденным директором Института Иваницким Генрихом Романовичем, отмечает, что актуальность темы диссертации не вызывает сомнения, полученные результаты имеют большое научно-практическое значение и свидетельствуют о перспективности развития направления создания гибридных структур на основе фуллеренов и биологически активных соединений, проявляющих терапевтическое действие на мишени социально значимых заболеваний, с целью разработки эффективных лекарственных препаратов. В заключении отмечено, что диссертационная работа Смолиной Анастасии Васильевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - биофизика.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, все по теме диссертации, из них 4 статьи в научных рецензируемых отечественных (входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ) и иностранном журналах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kotelnikova R. A., Smolina A. V., Grigoryev V. V., Faingold I. I., Mischenko D. V., Rybkin A. Yu., Poletayeva D. A., Vankin G. I., Zamoyskiy V. L., Voronov I. I., Troshin P. A., Kotelnikov A. I., Bachurin S. O. Influence of water-soluble derivatives of [60]fullerene on therapeutically important targets related to neurodegenerative diseases // *Med. Chem. Comm.* 2014. 5. P. 1664-1668;
2. Котельникова Р. А., Григорьев В. В., Смолина А. В., Файнгольд И. И., Мищенко Д. В., Ванькин Г. И., Замойский В. Л., Полетаева Д. А., Маркова Н. А., Романова В. С., Котельников А. И., Алиев Г., Бачурин С. О. Создание гибридной наноструктуры на основе фуллерена C₆₀ и биологически активного вещества как один из путей моделирования физиологических свойств соединений // *Изв. Акад. наук. Сер. Химическая.* 2014. 10. С. 2375-2382;

3. Полетаева Д.А., Котельникова Р.А., Мищенко Д.В., Рыбкин А.Ю., Смолина А.В., Файнгольд И.И., Трошин П.А., Корнев А.Б., Хакина Е.А., Котельников А.И. Оценка мембранотропности водорастворимых полизамещенных производных фуллеренов люминесцентными методами // Российские нанотехнологии. 2012, Т. 7, № 3-4. С. 64-68.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва: 1) отзыв от к.х.н., доцента Богдановой Юлии Геннадиевны, с.н.с. кафедры коллоидной химии Химического факультета ФГБУ ВО «Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова» содержит следующее замечание: при исследовании тушения флуоресценции 2,7-дибромпрофлавина и пирена ВППФ доказательство образования комплекса (стр.9 автореферата) целесообразно было бы провести другими методами, например, ИК-спектроскопией; 2) в отзыве от к.х.н., заведующего лабораторией пептидных иммуногенов ФГБУ «Государственного научного центра Института иммунологии» ФМБА России Андреева Сергея Михайловича, имеются замечания: 1. поскольку в водной среде указанные препараты, по-видимому, не образуют истинных растворов, по крайней мере, в случае ГСФ, и вероятней всего образуют агрегаты, желательнее было бы охарактеризовать размеры формируемых наночастиц и оценить их влияние на биологическую активность; 2. в конечной части реферата написано: «предложен алгоритм оптимизации фармакологических свойств терапевтически перспективных веществ за счет создания гибридных структур на основе этих веществ и водорастворимых производных фуллерена C₆₀». Наверное, это слишком громкое заявление, поскольку приведен всего лишь один пример. 3) отзыв от к.б.н. Арешидзе Давида Александровича, заведующего лабораторией экспериментальной биологии и биотехнологии ГОУ ВПО Московского государственного областного университета без замечаний; 4) отзыв от д.х.н., член-корр. Академии наук Республики Татарстан, профессора Нуретдинова Ильдуса Аглямича, г.н.с. лаборатории функциональных материалов ФГБУН Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН без замечаний. В отзывах отмечены актуальность темы, использование современных

методов и комплексный подход при изучении влияния водорастворимых производных фуллерена C₆₀ на терапевтические мишени болезни Альцгеймера, подчеркивается, что работа имеет большое значение для развития синтеза новых производных фуллеренов и создания на их основе перспективных медицинских препаратов.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их специализацией по проблеме настоящей диссертационной работы и высокими достижениями в области изучения механизмов болезни Альцгеймера, исследования механизмов нейропротекции водорастворимых производных фуллеренов, а также наличием достаточного количества публикаций по данным тематикам, а, следовательно, способностью определить научную и практическую ценность диссертации. Оппонент д.б.н., профессор А. В. Алесенко с коллегами активно занимается исследованием нейропатогенеза болезни Альцгеймера. Оппонент д.ф.-м.н., профессор В.З. Пашенко является ведущим специалистом в области оптической спектроскопии, в частности, люминесценции, в том числе, ее применения в изучении биологических объектов и процессов, протекающих в биологических структурах. Сотрудниками ведущей организации д.б.н., профессором З.А. Подлубной, д.б.н. И.М. Вихлянцевым и их коллегами обнаружено, в частности, предотвращение производными фуллеренов агрегации β-амилоидных белков *in vitro*; к.м.н. И.Я. Подольским и его коллегами открыто, что фуллерен C₆₀ и его гидратированное производное улучшают когнитивные функции крыс, предотвращая нейротоксичность, вызванную введением токсичного фрагмента β-амилоида в гиппокамп.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана схема оптимизации фармакологических свойств терапевтически перспективных веществ за счет создания гибридных структур на основе биологически активных веществ и группировок и водорастворимых производных фуллерена C₆₀;

предложены критерии для оценки эффективности когнитивно-стимулирующей активности водорастворимых производных фуллерена C_{60} с целью создания на их основе нового класса лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера;

доказана эффективность действия водорастворимых производных фуллерена C_{60} (полизамещенных производных фуллерена C_{60} (ППФ) и гибридных структур на основе фуллерена C_{60} (ГСФ)) на терапевтические мишени БА: наблюдается снижение каталитической активности моноаминоксидазы В (MAO-B), ингибирование процесса свободнорадикального окисления липидов, активация глутаматных ионотропных AMPA рецепторов при отсутствии влияния на NMDA рецепторы центральной нервной системы млекопитающих, следствием чего является улучшение долговременной памяти животных без побочных психостимулирующих эффектов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана методом флуоресценции с использованием формализма Штерна-Фольмера способность водорастворимых производных фуллеренов включаться в область полярных головок и жирнокислотных остатков фосфолипидов фосфотидилхолиновых липосом;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных физических методов: метод флуоресцентных зондов, электрофизиологический метод patch-clamp, метод радиолигандного связывания с рецепторами, классические спектрофотометрические методы, поведенческие тесты в фотосенсорной установке TruScan и современные методы статистической обработки данных;

изложены принципы оптимизации нейропротекторных свойств терапевтически перспективных соединений за счет конструирования гибридных структур на основе аминокислотного производного фуллерена C_{60} и фармакологически активных группировок (NO_2 -групп) или биологически активного вещества, обладающего нейропротекторной активностью (бензильный аналог димебона);

раскрыты физико-химические механизмы действия водорастворимых производных фуллерена C_{60} на терапевтические мишени болезни Альцгеймера (взаимодействие с фосфолипидной мембраной в области полярных головок и жирнокислотных остатков фосфолипидов, ингибирование свободнорадикальных процессов, тип ингибирования каталитической активности моноаминоксидазы В, активация токов ионотропных глутаматных AMPA рецепторов).

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

представлены результаты по влиянию ППФ и ГСФ на терапевтические мишени болезни Альцгеймера, свидетельствующие о перспективности дальнейших исследований выбранных соединений-лидеров с целью разработки на их основе эффективных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных патологий, сопровождающихся нарушением когнитивных функций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на современном высокотехнологическом оборудовании, надежность результатов обусловлена анализом данных ряда независимых экспериментов с использованием общепринятых статистических методов;

теория построена на известных фактах и согласуется с опубликованными результатами исследований специалистов международного уровня по теме диссертации;

идея базируется на анализе ранее опубликованных работ по теме диссертации и полученных в диссертации результатов.

Личный вклад автора состоит в проведении анализа литературных данных; планировании и проведении экспериментов по исследованию взаимодействия ППФ с фосфолипидной мембраной, определению антиоксидантной и антирадикальной активности водорастворимых производных фуллерена C_{60} , их влияния на каталитическую активность моноаминоксидаз А и В, определению влияния производных фуллерена C_{60} на функциональное состояние ионотропных глутаматных AMPA рецепторов; в оформлении, анализе и обсуждении

полученных результатов; в участии в подготовке публикаций. Эксперименты по действию исследуемых соединений на ионотропные глутаматные NMDA рецепторы были проведены совместно с сотрудниками Института физиологически активных веществ РАН.

Диссертация Смолиной А.В. «Физико-химические механизмы действия водорастворимых производных фуллерена C₆₀ на терапевтические мишени болезни Альцгеймера» представляет собой научно-квалификационную работу, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, в которой проведено комплексное исследование физико-химических механизмов действия водорастворимых производных фуллерена C₆₀ на терапевтические мишени болезни Альцгеймера и предложен алгоритм оптимизации фармакологического профиля терапевтически перспективных соединений.

На заседании 23 сентября 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Смолиной Анастасии Васильевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.01.02 - биофизика рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор химических наук



Трофимов А.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Мазалецкая Л.И.