

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.14 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.06.2019 № 2

О присуждении Черепанову Сергею Александровичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние компонентов сигнального пути HEDGEHOG на пролиферацию и химиорезистентность низкодифференцированных глиом» по специальности 03.01.04. - «Биохимия» принята к защите 22 апреля 2019 г., протокол №1, диссертационным советом Д 208.072.14 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Черепанов Сергей Александрович 1990 года рождения, в 2013 г. окончил медико-биологический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (по окончании присвоена квалификация врача-биофизика по специальности «Медицинская биофизика»). С 2013 по 2016 год обучался в очной аспирантуре по специальности 03.01.04 «биохимия» на кафедре медицинских

нанобиотехнологий Медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время работает в должности научного сотрудника отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре медицинских нанобиотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Чехонин Владимир Павлович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Кушлинский Николай Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н.Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

Згода Виктор Гаврилович – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией системной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Российской академии наук, в своем положительном заключении, подписанным Белогуровым Алексеем Анатольевичем - доктором химических наук, заведующим лабораторией белков гормональной регуляции Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, и утвержденным Габибовым Александром Габибовичем – доктором химических наук, профессором, академиком РАН, директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук (протокол № 8 от 6.05.2019 г.) отметила, что соискатель к решению проблемы выяснения роли сигнального пути Hedgehog и его компонентов в развитие опухолевой трансформации подошел комплексно: как с позиций фундаментальной науки, так и с позиций трансляционной медицины; разработанный им подход качественной оценки активности сигнального пути Hedgehog является предпосылкой для разработки количественных критериев оценки активности сигнального пути Hedgehog как в стандартных клеточных линиях, так и в первичных культурах опухолевых клеток, полученных после оперативного вмешательства; результаты диссертационной работы могут быть использованы для оценки активности сигнального пути Hedgehog, оценки влияния других ингибиторов сигнального пути Hedgehog и оценки влияния сигнального пути на чувствительность клеток к различным химиотерапевтическим препаратам. В заключении содержится замечание, касающееся приведенного в диссертации слишком громоздкого списка сокращений, которое не носит принципиального характера и не снижает общей высокой оценки работы, диссертационная работа Черепанова С.А. является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по оценке влияния сигнального пути Hedgehog на пролиферацию и химиорезистентность клеток низкодифференцированных глиом, имеющей существенное значение для биохимии, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и

обоснованности выводов работа полностью отвечает требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г. и № 748 от 02.08.2016 г.), а сам автор С.А. Черепанов заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Соискатель имеет 10 работ, опубликованных по теме диссертации, в том числе 6 статей в рецензируемых профильных научных журналах, включенных в перечень ВАК, и 4 тезисов докладов конгрессов и конференций. Общий объем публикаций составил 3,0 печатных листов и содержит 82 % авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Черепанов, С. А. Hedgehog-сигналинг и его роль в патогенезе нейроонкологических заболеваний / С. А. Черепанов, В. П. Баклаушев, А. Н. Габашвили, И. И. Шепелева, В. П. Чехонин // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 3. – С. 332-342.

2. Черепанов, С. А. Влияние активации сигнального пути Hedgehog на пролиферацию низкодифференцированных глиом / С. А. Черепанов, К. И. Черепанова, Н. Ф. Гриненко, О. М. Антонова, В. П. Чехонин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 5. – С. 615-620.

3. Черепанов, С. А. Влияние сигнального пути Hedgehog на химиорезистентность низкодифференцированных глиом / С. А. Черепанов, Н. Ф. Гриненко, О. М. Антонова, П. Б. Курапов, И. И. Шепелева, В. П. Чехонин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 9. – С. 341-346.

На автореферат поступили отзывы от:

Клячко Наталья Львовны, доктора химических наук, профессора по кафедре химической энзимологии, заслуженного профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что используемые методы биохимии и клеточной биологии могут быть применены как для оценки функционирования сигнального пути при других онкологических заболеваниях, так и для более глубокого изучения молекулярных механизмов влияния сигнального пути Hedgehog на ключевые процессы онкогенеза. Диссертационная работа является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по оценке влияния компонентов сигнального пути Hedgehog на пролиферацию и химиорезистентность клеток низкодифференцированных глиом, имеющей существенное значение для биохимии, соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Лазарева Василия Николаевича, доктора биологических наук, доцента, заведующего лабораторией генной инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена с применением современных методов биохимии, молекулярной и клеточной биологии, является актуальной, завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Перцова Сергея Сергеевича, доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что дальнейшие работы будут способствовать развитию персонифицированной терапии, а полученные данные могут быть использованы при изучении роли сигнального пути Hedgehog в развитии других онкологических заболеваний. Диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области исследования биохимических и молекулярно-генетических аспектов развития онкологических заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что *tGLII* экспрессируется только в клетках линии U-87 MG. Экспрессия *GLII* в клетках линий глиом превышает экспрессию в клетках культуры астроцитов человека. Экспрессия *GLII* в первичных образцах глиом не превышает экспрессию *GLII* в первичных образцах здоровой ткани мозга. Судить о влиянии транскрипционных факторов *GLI1* и *tGLI1* на процессы пролиферации и химиорезистентности только при помощи ПЦР в реальном времени невозможно;

- выявлено, что *Shh* стимулирует пролиферацию клеток линии U-251 MG и культуры астроцитов человека, но не оказывает влияния на клетки линии U-87 MG. Циклопамин уменьшает пролиферацию клеток линий U-251 MG и U-87 MG, но не влияет на пролиферацию клеток культуры астроцитов человека;

- отмечается, что циклопамин в концентрациях 5 и 10 мкМ не оказывает прямого цитотоксического действия на клетки линий глиом и культуры

астроциты человека, но оказывает Hedgehog сигналинг-опосредованное цитотоксическое действие на клетки линий глиом;

- показано, что качественная оценка активности сигнального пути Hedgehog в клетках линий глиом и клетках культуры астроцитов человека позволяет продемонстрировать активацию сигнального пути в клетках линий глиом и неактивное состояние в клетках культуры астроцитов человека;

- выявлено, что компоненты сигнального пути Hedgehog способны оказывать влияние на процессы формирования химиорезистентности. Циклопамин снижает химиорезистентность клеток линии U-251 MG к цисплатину, темозоломиду и доксорубину. Shh увеличивает химиорезистентность клеток линии U-251 MG к цисплатину и доксорубину, но не темозоломиду. Циклопамин и Shh не оказывают влияния на химиорезистентность клеток культуры астроцитов человека;

- установлено, что сигнальный путь Hedgehog принимает участие в формировании фенотипа клеток боковой популяции линий U-251 MG и U-87 MG.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

результаты проведенных исследований имеют фундаментальное значение для расширения представлений о влиянии сигнального пути Hedgehog на пролиферацию и химиорезистентность клеток низкодифференцированных глиом.

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

результаты данной работы могут быть применены при оценке активности сигнального пути Hedgehog, а также при оценке влияния других ингибиторов сигнального пути Hedgehog и оценке влияния сигнального пути Hedgehog на чувствительность клеток к различным химиотерапевтическим препаратам, что будет способствовать развитию персонализированных подходов в терапии низкодифференцированных глиом.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность лаборатории нейрoхимии Федерального

государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского" Минздрава России и лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

количественную и качественную сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами последних публикаций других авторов, выполненных по схожей тематике; результаты, приведенные соискателем, получены с использованием современных и широко применяемых биохимических методов исследования, характеризуются высокой степенью воспроизводимости; выводы аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 97,9%.

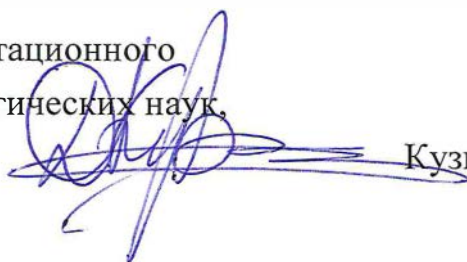
Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения исследования, получении и обработке экспериментальных данных, статистической обработке полученных данных и теоретическом обобщении полученных результатов. Основные результаты работы представлены лично автором на 4 отечественных и международных научно-практических конференциях и конгрессах.

Диссертация Черепанова Сергея Александровича представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г.(в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016г. с изменениями Постановления Правительства РФ №748 от 02.08.2016г.), в ней отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования.

На заседании 24 июня 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Черепанову Сергею Александровичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 6 докторов наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (биологические науки), участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 26, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного
совета, доктор биологических наук,
профессор



Кузнецов Дмитрий Анатольевич

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук,
профессор



Кягова Алла Анатольевна

25.06.2019г.

