

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.025

ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 16 июня 2023 г., протокол № 3

О присуждении Або Кура Луай, гражданину Сирийской Арабской Республики, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: «**Механизм действия и противоопухолевая активность фармакологических пар Clostridium novyi C115H метионин–гамма-лиазы и сульфоксидов S-алкил-замещенного L-цистеина**» по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия в виде рукописи принята к защите 16 мая 2023 г., протокол № 2, диссертационным советом ПДС 0300.025 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6; приказ от 21 апреля 2023 года № 211).

Соискатель Або Кура Луай, 1991 года рождения, гражданство – Сирийская Арабская Республика, в 2013 году окончил Арабский Международный университет по специальности «Фармация», степень «Бакалавриат». С 2016 по 2018 год он учился в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в магистратуре, которую закончил по направлению подготовки 28.04.01 - «Нанотехнологии и микросистемная техника», специальность «Инновационные технологии и нанотехнологии в медицине, фармацевтике и биотехнологии». С 2020 по 2022 год он учился в аспирантуре, которую закончил по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

За время обучения в аспирантуре с 2019 по 2022 гг. в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» он освоил программу подготовки научно-педагогических кадров и подготовил кандидатскую диссертацию по специальностям: 1.5.4. Биохимия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

В настоящее время Або Кура Луай работает в должности стажёра-исследователя в Научно-исследовательском институте молекулярной и клеточной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН).

Диссертация выполнена Або Кура Луай на кафедре биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

- Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

- **Морозова Елена Андреевна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химических основ биокатализа ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН.

Официальные оппоненты:

– **Островская Лариса Анатольевна**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории количественной онкологии ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

- **Колесанова Екатерина Федоровна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией пептидной инженерии ФГБУН «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»;

- **Манухов Илья Владимирович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (МФТИ).

дали положительные отзывы о диссертации.

В заключении отзывов официальных оппонентов указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол №12, а ее автор, Або Кура Луай, заслуживает присуждения ученой степени - кандидата биологических наук.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 1 работа опубликована в рецензируемом научном издании, рекомендованном «Перечнем публикаций РУДН» и «Перечнем публикаций ВАК», 4 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus» и «Web of Science». Общий объем публикаций – 5,7 п.л. Авторский вклад - 83 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Morozova E., Abo Qoura L., Anufrieva N., Koval V., Lesnova E., Kushch A., Kulikova V., Revtovich S., Pokrovsky V., Demidkina T. Daidzein-directed methionine γ -lyase in enzyme prodrug therapy against breast cancer / Biochimie, 2022; 201, p. 177–183.
2. Abo Qoura L., Morozova E., Kulikova V., Karshieva S., Sokolova D., Koval V., Revtovich S., Demidkina T., Pokrovsky V.S. Methionine γ -Lyase-Daidzein in Combination with S-Propyl-L-cysteine Sulfoxide as a Targeted Prodrug Enzyme System for Malignant Solid Tumor Xenografts / International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(19):12048.
3. Pokrovsky V.S., Abo Qoura L., Morozova E., Bunik V.I. Predictive markers for efficiency of the amino-acid deprivation therapies in cancer / Front. Med. 2022; 9:1035356.
4. Покровский В.С., Або Кура Л., Демидова Е.А., Хан Ц., Хоффман Р.М. Метиониновая зависимость раковых клеток — мишень метиониназы / Биохимия, 2023; 88(7).

В опубликованных статьях представлены результаты роли даидзеин-направленной метионин- γ -лиазы в ферментной пролекарственной терапии рака молочной железы и метионин- γ -лиазы-даидзеин в комбинации с S-пропил-L-цистеинсульфоксидом в качестве целевой пролекарственной ферментной системы для воздействия на ксенотрансплантаты злокачественных солидных опухолей (*in vivo*), что представляет теоретический и практический интерес для экспериментальной и клинической онкологии. Также, в статьях представлены результаты исследования некоторых аминокислот, необходимых для метаболических процессов опухолевых клеток, которые могут быть прогностическими маркерами эффективности терапии при раке.

На автореферат диссертации поступили 5 положительных, не содержащих критических замечаний отзывов:

- Коршун Владимир Аркадьевич (РФ), доктор химических наук (02.00.10 – Биоорганическая химия), заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской Академии Наук (ИБХ РАН).

Отзыв положительный. Замечания уточняющего или дискуссионного характера:

1. *В тексте автореферата нет данных о том, наблюдались ли какие-либо побочные эффекты лечения у мышей.*
2. *В автореферате нет информации, следует ли ожидать повышенной иммуногенности конъюгата фермента с дайзеином в случае использования в опыте иммунокомпетентных мышей.*

- Беева Джульетта Анатольевна, РФ, доктор химических наук, заведующая кафедрой биохимии и химической экологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, профессор (научная специальность - 02.00.06 «Высокомолекулярные соединения»).

В качестве замечаний следует отметить:

1. *Не изучена эффективность препарата в зависимости от способа его введения в организм (перорально, внутривенно, ректально).*
2. *В автореферате диссертации недостаточно освещены побочные эффекты от использования данного препарата.*

- Пометун Анастасия Аркадьевна, РФ, доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующая Лабораторией молекулярной инженерии ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН.

Замечания:

1. *Не указаны ошибки измерений кинетических параметров, концентрации белка и удельной активности в таблицах 1 и 2.*
2. *Небольшое количество опечаток в тексте автореферата.*

- Кушлинский Николай Евгеньевич, РФ, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор. Заведующий Лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Замечаний нет.

- Мирходжаев У.З., Узбекистан, доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики Биологического факультета Национального университета Узбекистана имени М. Улугбека.

Замечаний нет.

В отзывах указывается, что диссертационная работа является актуальной и имеет важное научное и практическое значение. Подчеркивается, что дизайн и методы исследования являются современными, соответствуют целям и задачам, а диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым на соискание ученой степени - кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4 – Биохимия и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом:

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертационной работы.

- **Островская Лариса Анатольевна**, доктор биологических наук, является крупным специалистом в области онкологии. В частности, в сфере её научных интересов находятся вопросы разработки способов противоопухолевой терапии, синтез новых противоопухолевых препаратов и изучение их механизмов действия, а также, поиск новых агентов-цитостатиков, что является важным в диссертационном исследовании соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Snegur Lubov V., Rodionov Alexey N., Ostrovskaya Larissa A., Ilyin Mikhail M., Simenel Alexander A. Ferrocene-modified Imidazoles. One-pot Oxalyl chloride-assisted Synthesis, HPLC Enantiomeric Resolution, and in vivo Antitumor Effects. Applied Organometallic Chemistry (John Wiley & Sons Inc., United States), 2022, <https://doi.org/10.1002/aoc.6681>.
2. Островская Л.А., Корман Д.Б., Некрасова Е.И., Хоченкова Ю.А., Блюхтерова Н.В., Абзаева К.А. ПОЛИАКРИЛАТЫ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ - ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЦИСПЛАТИНЕ И ДОКСОРУБИЦИНУ. Биофизика, (Наука, М.), 2022, том 67, № 5, с. 947-955.
3. Островская Л.А., Корман Д.Б., Некрасова Е.И., Блюхтерова Н.В., Хоченкова Ю.А., Абзаева К.А. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ПОЛИАКРИЛАТАМ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ. Биофизика, (Наука, М.), 2022, том 67, № 1, с. 82-87.
4. Островская Л.А., Корман Д.Б., Некрасова Е.И., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М., Рыкова В.А., Хоченкова Ю.А., Абзаева К.А. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПОЛИАКРИЛАТОВ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ. Биофизика, (Наука, М.), 2021, том 66, № 5, с. 978-984.
5. Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М., Рыкова В.А., Абзаева К.А. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ АУРУМАКРИЛА И ЦИТОСТАТИКОВ РАЗЛИЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ. Биофизика, 2020. Т. 65, № 2, С. 360-366.
6. Шибаева АВ, Позднякова НВ, Спиридонов ВВ, Смирнова МС, Корман ДБ, Островская Л.А., Абзаева К.А, Белякова А.В, Бирюкова Ю.К, Зылькова М.В, Иванов К.П, Шевелев А.Б, Кузьмин В.А. Синтез и исследование противоопухолевой активности полиакрилатов золота (III). Вестник Российского государственного медицинского университета, издательство РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва), 2018, № 5, с. 111-118.

- **Колесанова Екатерина Фёдоровна**, доктор биологических наук, профессор, является крупным специалистом в области медицинской биохимии. В частности, в сфере её научных интересов находятся вопросы очистки и получения пептидов, белков, ферментов и антител, разработка и изучение механизмов действия новых противоопухолевых агентов, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Tereshkina Y.A., Torkhovskaya T.I., Tikhonova E.G., Kostryukova L.V., Sanzhakov M.A., Korotkevich E.I., Khudoklinova Y.Y., Orlova N.A., Kolesanova E.F. NANOLIPOSOMES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS: SAFETY CONCERNS. Journal of Drug Targeting. 2021. № 6/н. С. 1-13.
2. Artiukhov A.V., Kolesanova E.F., Boyko A.I., Chashnikova A.A., Gnedoy S.N., Kaehne T., Ivanova D.A., Kolesnichenko A.V., Aleshin V.A., Bunik V.I. PREPARATION OF AFFINITY PURIFIED ANTIBODIES AGAINST ϵ -GLUTARYL-LYSINE RESIDUES IN PROTEINS FOR INVESTIGATION OF GLUTARYLATED PROTEINS IN ANIMAL TISSUES. Biomolecules. 2021. Т. 11. № 8, С. 1168.
3. Кострюкова Л.В., Короткевич Е.И., Морозевич Г.Е., Колесанова Е.Ф., Мельникова М.В.,

Филатова Ю.В., Торховская Т.И., Прозоровский В.Н., Тихонова Е.Г., Ипатова О.М. ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНО-ПРОНИКАЮЩЕГО АРГИНИНОВОГО ПЕПТИДА НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИНА Е6, ВКЛЮЧЕННОГО В ФОСФОЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 3. С. 319-323.

4. Kolesanova E.F., Melnikova M.V., Bolshakova T.N., Rybalkina E.Yu., Sivov I.G. BACTERIOPHAGE MS2 AS A TOOL FOR TARGETED DELIVERY IN SOLID TUMOR CHEMOTHERAPY. Acta Naturae. 2019. Т. 11. № 2 (41). С. 98-101.

5. Чистов А.А., Таланова А.В., Мельникова М.В., Кузнецова С.С., Колесанова Е.Ф. УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СУБСТРАТОВ ТРОМБИНА – П-НИТРОАНИЛИДОВ ПЕПТИДОВ. Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018. Т. 1. № 4. С. e00057.

- **Манухов Илья Владимирович**, доктор биологических наук, является крупным специалистом в области молекулярной генетики и биохимии. В частности, в сфере его научных интересов находится вопрос о биосенсорах, стресс-индуцированных промоторах, механизмах экспрессии и регуляции генов, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Vlasov A.V., Osipov S.D., Bondarev N.A., Uversky V.N., Borshchevskiy V.I., Yanyushin M.F., Manukhov I.V., Rogachev A.V., Vlasova A.D., Ilyinsky N.S., Kuklin A.I., Dencher N.A., Gordeliy V.I. ATP synthase FOF1 structure, function, and structure-based drug design. Cellular and Molecular Life Sciences, (Birkhauser Verlag, Switzerland), 2022, V. 79, № 3, P. 179.

2. Kessenikh A., Gnuchikh E., Bazhenov S., Bermeshev M., Pevgov V., Samoilov V., Shorunoy S., Maksimov A., Yaguzhinsky L., Manukhov I. Genotoxic effect of 2,2'-bis(bicyclo[2.2.1] heptane) on bacterial cells. PLoS ONE, (Public Library of Science, United States), 2020, V. 15, № 8, P. e0228525.

3. Vlasov Alexey V., Maliar Nina L., Bazhenov Sergey V., Nikelshparg Evelina I., Brazhe Nadezda A., Vlasova Anastasiia D., Osipov Stepan D., Sudarev Vsevolod V., Ryzhykau Yury L., Bogorodskiy Andrey O., Zinovev Egor V., Rogachev Andrey V., Manukhov Ilya V., Borshchevskiy Valentin I., Kuklin Alexander I., Jan Pokorný, Olga Sosnovtseva, Maksimov Georgy V., Gordeliy Valentin I. Raman Scattering: From Structural Biology to Medical Applications. Crystals, (MDPI, Basel, Switzerland), 2020, V. № 1, P. 38.

4. Gnuchikh, E.Y., Manukhov, I.V., Zavilgelsky, G.B. Biosensors to Assess the Activity of Promoters and Chaperones in Bacillus subtilis Cells. Applied Biochemistry and Microbiology, 2021, 57(8), стр. 877–885.

5. Kessenikh, A.G., Novoyatlova, U.S., Bazhenov, S.V., Stepanova E.A., Khrulnova S.A., Gnuchikh E.Yu., Kotova V.Yu., Kudryavtseva A.A., Bermeshev, M.V., Manukhov, I.V. Constructing of bacillus subtilis-based lux-biosensors with the use of stress-inducible promoters. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(17), 9571. <https://doi:10.3390/ijms22179571>.

Диссертационный совет ПДС 0300.025 отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- изучен механизм действия и противоопухолевая активность фармакологических пар С. novyi [С115Н метионин– γ -лиазы + сульфоксиды S-алкил-L-цистеина], что является несомненно актуальным для биохимии и онкологии;
- впервые установлены параметры стационарной кинетики реакций β -элиминирования сульфоксидов S-алк(ен)ил-L-цистеина и γ -элиминирования L-метионина, катализируемые С. novyi С115Н МГЛ и С115Н МГЛ-Dz;
- впервые показан на моделях *in vivo* и *in vitro* рака предстательной, молочной, поджелудочной

желез и рака толстой кишки достоверный противоопухолевый эффект фармакологической пары [C115H МГЛ-Dz + сульфоксид S-пропил-L-цистеина];

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- определены новые возможности для изучения фармакологических пар [C115H МГЛ-Dz + сульфоксиды S-алк(-ен)ил-L-цистеина], которые открывают перспективы для использования этого комплекса препаратов в терапии онкологических заболеваний;
- полученные в процессе исследования результаты имеют значение для разработки новых комплексов цитостатиков в качестве противоопухолевых препаратов, что является особенно важным для биохимии, экспериментальной и клинической онкологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- работа выполнена с использованием современных методов биохимии, молекулярной биологии и онкологии;
- выбор методологии обоснован и полностью представлен в тексте работы;
- в работе использованы современные методики сбора материала и статистической обработки полученных результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Автором самостоятельно проведены: аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, планирование, подготовка и проведение всех экспериментов. Автором проведена систематизация, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовлены к публикации материалы по теме диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Заключение диссертационного совета подготовлено председателем экспертной комиссии, доктором биологических наук, профессором кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН) Калининой Е.В. Членами экспертной комиссии были избраны: доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН Лукашева Е.В. и доктор биологических наук, доцент кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН Жданов Д.Д.

На заседании 16 июня 2023 г. диссертационный совет ПДС 0300.025 принял решение присудить Або Кура Луай ученую степень - кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4 – «Биохимия» и 3.1.6 – «Онкология, лучевая терапия».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия» и 5 докторов наук по специальности 3.1.6 – «Онкология, лучевая терапия» рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 15 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 12, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий на заседании ПДС 0300.025

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.025



Чернов
Н.Н. Чернов

Лукашева
Е.В. Лукашева.

16 июня 2023 г.