

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 005.005.01 НА БАЗЕ  
ТИХООКЕАНСКОГО ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Г.Б. ЕЛЯКОВА ДВО РАН ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 16.03.2021 № 2

О присуждении **Климович Анне Анатольевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биомедицинские свойства фармакологически перспективных вторичных метаболитов растений и морских организмов» по специальности 03.01.04 – «биохимия» принята к защите «25» декабря 2020 г., протокол № 5 диссертационным советом Д 005.005.01 на базе Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (далее ТИБОХ ДВО РАН; 690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159; приказ № 105/нк от 12.04.2012 г.).

Соискатель Климович Анна Анатольевной, 1991 года рождения, работает младшим научным сотрудником лаборатории молекулярной фармакологии и биомедицины ТИБОХ ДВО РАН. В 2014 году соискатель окончил Дальневосточный федеральный университет. В 2018 году соискатель окончил аспирантуру при ТИБОХ ДВО РАН. Диссертация выполнена в лаборатории биотехнологии ТИБОХ ДВО РАН.

**Научный руководитель** – доктор биологических наук Попов Александр Михайлович, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ТИБОХ ДВО РАН.

**Официальные оппоненты:**

Санина Нина Михайловна, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии ШЕН ДВФУ и

Дышловой Сергей Анатольевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии Национального научного центра морской биологии ДВО РАН дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), в своем положительном заключении, подписанном Толстиковой Татьяной Генриховной, доктором биологических наук, профессором, зав. лабораторией фармакологических исследований, указала, что диссертационная работа представляет собой законченную научно-квалификационную

работу и соответствует всем требованиям (в том числе п. 9), предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор Климович Анна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «биохимия».

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 22 работы, из них 6 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в которых вклад автора является определяющим. Среди них наиболее значимые:

1. Климович А.А., Попов А.М., Газарян И.Г., Стышова О.Н., Цыбульский А.В., Веселова М.Д. Особенности биологической активности гинзенозида Rh2 и перспективы его применения в лечении онкологических заболеваний // Биофармацевтический журнал. 2019. Т. 11, № 5. С. 24–38.

2. Klimovich A.A., Styshova O.N., Popov A.M., Moskvina T.V., Tsybulsky A.V., Derunov D.A., Stonik V.A. Experimental study of therapeutic efficacy of the topical preparation “Kourochitin” in skin allergy // Letters in Drug Design and Discovery. 2020. V. 17, No. 10. P. 1237–1244.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

1. Заведующий лабораторией биохимии Тихоокеанского океанологического института им. В.Л. Ильичева ДВО РАН (г. Владивосток) д.б.н., профессор Кушнерова Н.Ф. считает, что используемые в диссертации методические подходы соответствуют поставленным задачам и заслуживают высокой оценки, а объём исследований обеспечивает достоверность высказанных положений и выводов.

2. Научный сотрудник лаборатории молекулярной медицины Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург), к.б.н. Голотин В.А. отметил высокую значимость диссертации, заключающуюся в верификации терапевтических эффектов исследуемых веществ и расшифровке возможных механизмов их действия. Недостатки автореферата заключаются в трудности восприятия общей картины работы, поскольку для исследования были выбраны БАВ разных классов соединений, которые применяли в разных формах, также в работе встречаются стилистические ошибки и неточности.

3. Ведущий научный сотрудник лаборатории бионанотехнологии и биомедицины ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН (г. Владивосток), доцент, к.б.н. Шкрыль Ю.Н. отметил, что проведенное исследование вносит значительный вклад в изучение

фармакологической активности и механизмов действия вторичных метаболитов растений и морских организмов.

4. Главный научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе (г. Москва), д.х.н. Тевяшова А.Н. считает, что работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, заключения и выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

5. Доцент кафедры биохимии, микробиологии и биотехнологии, школа естественных наук, Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток), к.б.н. Мазейка А.Н. отметил, что работа посвящена решению актуальной задачи – поиску новых БАВ, с целью разработки новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными специалистами и обладают высокой квалификацией в данной области исследований, что подтверждается наличием соответствующих публикаций в ведущих российских и международных журналах. Выбор ведущей организации основан на том, что в ней проводится комплексное исследование медико-биологических свойств биологически активных веществ с использованием *in vitro* и *in vivo* методов.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований,** получены данные о биомедицинских свойствах ряда вторичных метаболитов: Rh2 – гликозида корня женьшеня *Panax ginseng*, смеси оксигенированных каротиноидов (астаксантина, лютеина и зеаксантина) из морской звезды *Patiria pectinifera*, хиназолиновый алкалоид триптантрин и его водорастворимое производное мостотрин. Показано, что хиназолиновый алкалоид триптантрин в составе препарата наружного применения «Коурохитин» проявляет себя как универсальный дерматопротекторный и противовоспалительный агент при экспериментальном моделировании аллергического контактного дерматита, лоскутных и термических ран и системного воспаления *in vivo*. Установлено, что новое синтетическое производное триптантрина – мостотрин, проявляет антипролиферативную активность *in vitro* и противоопухолевую активность на экспериментальной онкологической модели аденокарциномы Эрлиха *in vivo*. При моделировании опухолевого процесса *in vivo* впервые было обнаружено, что гинзенозид Rh2 заметно повышает эффективность химиотерапевтического действия и

уменьшает выраженность побочных эффектов препарата «Доксорубицин». Определено, что на клеточном уровне Rh2 является прооксидантом и регулятором активности редокс-чувствительного комплекса Keap1/Nrf2, это связано с его противоопухолевым, иммуномодулирующим и адаптогенным действием. Установлено, что при моделировании кожного канцерогенеза, аллергического контактного дерматита и системного воспаления *in vivo* смесь оксигенированных каротиноидов является эффективным иммуномодулятором и поддерживает кожный гомеостаз.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** представленные результаты по биомедицинским свойствам гинзенозида Rh2, смеси оксигенированных каротиноидов из *P. pectinifera*, алкалоида триптантрина и его производного мостотрина расширяют имеющуюся информацию о терапевтической активности и механизмах действия различных физиологически-активных вторичных метаболитов наземных растений и морских организмов. Представлена теория, объясняющая различия в молекулярном механизме действия Rh2 на функциональную активность опухолевых и иммунокомпетентных клеток.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что** полученные автором данные раскрывают возможность применения хиназолинового алкалоида триптантрина в качестве наружного дерматопротекторного, ранозаживляющего и противоаллергического средства. Установлено, что мостотрин обладает заметной противоопухолевой активностью, следовательно, возможно его использование в медицине. Показано, что путём сочетанного действия антрациклинового антибиотика «Доксорубицин» с гинзенозидом Rh2 происходит усиление противоопухолевой активности и снижение побочных эффектов. Получены данные, свидетельствующие о возможности применения смеси оксигенированных каротиноидов из морской звезды *P. pectinifera* для профилактики рака кожи и лечения аллергических заболеваний.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что** исследования были проведены с использованием современных стандартизированных экспериментальных подходов *in vivo* и *in vitro*. Достоверность данных и обоснованность выводов подтверждается тем, что эксперименты *in vivo* были

проведены при должном числе наблюдений с использованием достаточного количества животных в каждой экспериментальной группе, все тесты *in vitro* были проведены при достаточном количестве повторов, полученные экспериментальные данные были обработаны с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного пакета Microsoft Excel 2019.

**Личный вклад соискателя состоит в том, что автор принимала непосредственное участие в планировании и постановке всех экспериментальных моделей патологий человека *in vivo*, в проведении биохимических и иммунологических анализов и большинстве тестов *in vitro*, а также в обработке результатов, в том числе статистической. Автор также участвовала в анализе полученных экспериментальных данных, их теоретическом обосновании, подготовке и написании научных публикаций.**

**Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Климович А.А. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, результаты которой имеют как теоретическую, так и практическую значимость для областей исследования биомедицинских свойств БАВ и фармакологии. Работа написана автором самостоятельно и содержит новые и актуальные научные результаты. Таким образом, диссертационная работа Климович Анны Анатольевны соответствует всем требованиям (в т.ч. п.9), предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.**

На заседании 16 марта 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Климович А.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **19** человек, из них **7** докторов наук, участвовавших в заседании, из **23** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за **19**, против **нет**, недействительных бюллетеней **нет**.

Председатель диссертационного совета  
Стоник Валентин Аронович

Ученый секретарь диссертационного совета  
Чингизова Екатерина Александровна

16 марта 2021 г.

