

**Сведения о результатах публичной защиты диссертации
Я.Ю. ЧЕРНОРЫЖ**

«12» октября 2020 г. состоялась защита диссертации **ЧЕРНОРЫЖ Яны Юрьевны** на тему: «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, к действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 — вирусология.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории клеточной инженерии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Научный руководитель: Куш Алла Александровна, *д.б.н.*, профессор, зав. лабораторией клеточной инженерии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Официальные оппоненты:

- **Нагиева Фирая Галиевна** - доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гибридных клеточных культур федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»).

- **Куханова Марина Константиновна** - доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии вирусных инфекций федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» Российской академии наук.

Диссертационный совет утверждён в количестве 23 человек.

На заседании присутствовали: 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 03.02.02 – «вирусология», по уважительной причине отсутствовали 6 человек.

№/№	Ф.И.О.	Должность в совете	Ученая степень	Шифр специальности
1	ЛЬВОВ Д.К.	председатель	д.м.н.	03.02.02
2	БУРЦЕВА Е. И.	уч.секретарь	д.м.н.	03.02.02
3	Альтштейн А.Д.	член совета	д.м.н.	03.02.02

4	Бутенко А.М.	член совета	д.б.н.	03.02.02
5	ВОРОБЬЕВА М.С.	член совета	д.м.н.	03.02.02
6	ГРЕБЕННИКОВА Т.В.	член совета	д.б.н	03.02.02
7	Зверев В.В.	член совета	д.б.н	03.01.03
8	Казеннова Е.В.	член совета	д.б.н	03.01.03
9	Куш А.А.	член совета	д.б.н	03.01.03
10	МАСАЛОВА О.В.	член совета	д.б.н	03.02.02
11	МАНЫКИН А.А.	член совета	д.б.н	03.01.03
12	НАРОДИЦКИЙ Б.С.	член совета	д.б.н	03.01.03
13	Николаева Л.И.	член совета	д.б.н	03.02.02
14	НОСИК Д. Н.	член совета	д.м.н.	03.02.02
15	СОКОЛОВА Т.М.	член совета	д.б.н	03.02.02
16	УРЫВАЕВ Л.В.	член совета	д.м.н.	03.02.02
17	Шалунова Н.В.	член совета	д.м.н.	03.02.02

Состав счѐтной комиссии: д.б.н. Николаева Л.И., д.б.н., профессор Бутенко А.М., д.б.н. Казеннова Е.В.

Результаты тайного голосования по вопросу присуждения Чернорыж Яне Юрьевне ученой степени кандидата медицинских наук:

Роздано бюллетеней – 17; Осталось не розданных бюллетеней – 6; Оказалось в урне бюллетеней – 17.

Результаты голосования: за присуждение ученой степени кандидата медицинских наук Чернорыж Яне Юрьевне подано голосов – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Постановили: по результатам тайного голосования членов совета (за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет) считать, что диссертация Чернорыж Яны Юрьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями

в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748, от 28.08.2017 г. №1024, от 10.11.2017 г. №1093, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, и присудить Чернорыж Яне Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.130.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮД-
ЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО
АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕ-
НОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12 октября 2020 г., №4

О присуждении **Чернорыж Яне Юрьевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, к действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 03.02.02 – «вирусология» принята к защите 20 января 2020 г. (протокол заседания № 1) Диссертационным советом Д 208.130.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18), утвержденного приказом ВАК РФ от 18 ноября 2016 г. № 1477/нк.

Соискатель **Чернорыж Яна Юрьевна**, 1990 года рождения, гражданка России, в 2013 г. окончила медико-профилактический факультет государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Махачкалы. С 2013

по 2018 гг. проходила обучение в аспирантуре по специальности «вирусология» в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский центр эпидемиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы. С 2013 г и по настоящее время работает в лаборатории клеточной инженерии на должности младшего научного сотрудника в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский центр эпидемиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москвы.

Диссертация выполнена в лаборатории клеточной инженерии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

Научный руководитель: Куш Алла Александровна – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела молекулярной вирусологии, заведующая лабораторией клеточной инженерии подразделения Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,

Официальные оппоненты:

Нагиева Фирая Галиевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гибридных клеточных культур отдела иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

Куханова Марина Константиновна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии вирусных инфекций ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммуно-биологических препаратов им. М.П. Чумакова» Российской академии наук – в своем положительном заключении, подписанном и составленном доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Ожерелковым Сергеем Викторовичем, указано, что «диссертация Чернорыж Яны Юрьевны, на тему «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, к действию противоопухолевого антибиотика доксорубина», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на самом современном уровне, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – изучение влияния ЦМВ на устойчивость опухолевых клеток к препарату ДОКС, оценка роли транскрипционных факторов E2F1 и изоформ белка p73 в формировании резистентности к антибиотику, а также определение вклада молекулярного пути PI3K/Akt/mTOR и биогенных полиаминов в поддержании устойчивости к ДОКС.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.02.02 – «вирусология».

Соискатель имеет 12 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертации, 6 тезисов в сборниках материалов конференций. Авторский

вклад в публикациях 80%. Общий объем научных публикаций составил 3,23 печатных листов.

Все заявленные Чернорыж Яной Юрьевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значимые работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Климова. Р.Р. Димерные бисбензимидазолы подавляют инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом человека, в клеточных культурах / Климова Р.Р., Момотюк Е.Д., Демидова Н.А., Чернорыж Я.Ю., Коваль В.С., Иванов А.А., Жузе А.Л., Куш А.А. // Вопросы вирусологии. - 2017. – Т.62. - №4. - С.162-168

2. Емельянова С.С. Участие транскрипционных факторов E2F1 и p73 в формировании резистентности к доксорубину опухолевых клеток ТНР-1, инфицированных цитомегаловирусом человека. / Емельянова С.С., Чернорыж Я.Ю., Юрлов К.И., Федорова Н.Е., Иванов А.В., Кочетков С.Н., Вербенко В.Н., Куш А.А., Виноградская Е.Р. // Цитология. – 2018. – Т.60. – №7. – С.527-530.

3. Fedorova N.E. Inhibitor of polyamine catabolism MDL72.527 restores the sensitivity to doxorubicin of monocytic leukemia THP-1 cells infected with human cytomegalovirus. / Fedorova N.E., Chernoryzh Y.Y., Vinogradskaya G.R., Emelianova S.S., Zavalyshina L.E., Yurlov K.I., Zakirova N.F., Verbenko V.N., Kochetkov S.N., Kushch A.A., Ivanov A.V. // Biochimie. – 2019. – №158. – С.82-89.

4. Чернорыж Я. Ю. Резистентность клеток лейкемии ТНР-1, инфицированных цитомегаловирусом, к противоопухолевому антибиотику доксорубину и восстановление чувствительности ингибиторами молекулярного пути PI3K/АКТ/mTOR. / Чернорыж Я. Ю., Федорова Н. Е., Юрлов К. И., Симонов Р. А., Корнев А. Б., Карпов Д. С., Закирова Н. Ф.,

Иванов А. В., Куш А. А., Гинцбург А. Л. // Доклады академии наук. – 2019. Т.489. – №4. – С.433–437.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Барышниковой Марии Анатольевны – кандидата фармацевтических наук, заведующей лабораторией экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Михайлова Михаила Ивановича – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего лабораторией вирусных гепатитов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; научный руководитель научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Магомедова Магомеда Гитиномагомедовича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей гигиены и экологии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат. В них отмечается высокая научная и практическая ценность результатов исследований, что позволило доказать, что заражение ЦМВ вызывает устойчивость к цитотоксическому действию ДОКС как при активной, так и при латентной форме инфекции, ингибитор катаболизма полиаминов MDL72.527, ингибиторы PI3K - LY294002 и mTOR - рапамицина и Торино2 восстанавливают чувствительность к ДОКС клеток ТНР-1, инфицированных ЦМВ. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы и наличием у них научных публикаций по изучаемой диссертантом проблеме.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

на модели гематологической опухоли – клеток лейкемии ТНР-1, **впервые показано**, что заражение ЦМВ вызывает устойчивость к цитотоксическому действию ДОКС как при активной, так и при латентной форме инфекции.

определено, что в клетках ТНР-1, инфицированных ЦМВ, под действием ДОКС происходит смещение изоформ белка p73 в сторону антиапоптозной изоформы DNp73 и 6-ти кратное повышение содержания транскрипционного фактора E2F1

представлены данные о том, что, что ингибитор катаболизма полиаминов MDL72.527 восстанавливает чувствительность к ДОКС клеток ТНР-1, инфицированных ЦМВ. Преодоление резистентности сопровождается увеличением соотношения TAp73/DNp73 и повышением уровня E2F1 в 9 раз.

установлено снижение жизнеспособности клеток ТНР-1, инфицированных ЦМВ, под действием ДОКС в присутствии ингибиторов PI3K - LY294002 и mTOR - рапамицина и Торина2, что указывает на участие молекулярного пути PI3K/Akt/mTOR в формировании устойчивости к ДОКС клеток ТНР-1, активно и латентно инфицированных ЦМВ.

на основе полученных результатов **показано**, что комбинированное применение ДОКС и ингибиторов метаболизма клеток (цикла биогенных полиаминов и пути mTOR) позволило в 2-4 раза снизить действующие концентрации соединений при сохранении эффективности восстановления чувствительности клеток ТНР-1 к ДОКС.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ использованы современные инструментальные методы, современные методы обработки информации и статистики. Работа выполнена на сертифицированном оборудовании с использованием стандартизованных методик и реактивов. Достоверность результатов исследования и обоснованность сделанных автором выводов подтверждается использованием комплекса вирусологических, молекулярно-биологических, клеточных, биоинформатических и статистических методов исследования. Представленный объем материала и качество проведенных исследований достаточен для решения поставленных задач и получения достоверных результатов. Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, хорошо обоснованы и подтверждены фактическим материалом, что позволяет считать полученные результаты достоверными, сделанные выводы обоснованными и вытекающими из результатов проведенных исследований.

теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе доступной литературы, обобщении передового опыта.

использовано сравнение данных, полученных при выполнении диссертационной работы, с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

установлено, что выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, а достоверность полученных результатов обеспечивается грамотным планированием, большим объемом проведенных исследований и использованием адекватных современных научно-исследовательских методик. Результаты работы критически проанализированы с использованием данных литературы лет.

Личный вклад соискателя состоит в:

- непосредственном участии и проведении всех вирусологических, молекулярно-биологических, клеточных и биоинформатических исследований, которые были выполнены на базе лаборатории клеточной инженерии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством заведующей лабораторией, д.б.н. А.А. Куш, обобщении, анализе и статистической обработке полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Результаты исследования могут быть использованы при выявлении опухолей, содержащих вирусные нуклеиновые кислоты и белки, а также использования самых современных подходов для ликвидации инфицированных клеток. Полученные результаты указывают на клеточные и молекулярные мишени, которые могут стать основой для создания новых лечебных и профилактических препаратов, а также помогут в разработке

более эффективных схем терапии опухолевых заболеваний у пациентов, инфицированных ЦМВ.

Заключение:

Таким образом, диссертационная работа **Чернорыж Яны Юрьевны** на тему: «Устойчивость и восстановление чувствительности опухолевых клеток, инфицированных цитомегаловирусом человека, к действию противоопухолевого антибиотика доксорубицина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – «вирусология», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи изучения влияния ЦМВ на устойчивость опухолевых клеток к препарату ДОКС, оценки роли транскрипционных факторов E2F1 и изоформ белка p73 в формировании резистентности к антибиотику, а также определении вклада молекулярного пути PI3K/Akt/mTOR и биогенных полиаминов в поддержании устойчивости к ДОКС.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По актуальности, научной новизне, практической значимости работа Чернорыж Яны Юрьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертационной работы Чернорыж Яны Юрьевны достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – «вирусология».

На заседании 12 октября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Чернорыж Яне Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человека, из них 7 докторов наук по специальности 03.02.02 – «вирусология», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.



Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н.

Бурцева Е.И.

«12» октября 2020 г.