

Заключение диссертационного совета МГУ.014.6
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «07» июня 2023 г. № 89

О присуждении Скребковой Анне Сергеевне, гражданке Республики Беларусь, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Особенности взаимодействия лизоцима с мирамистином, амикацином, левофлоксацином и даларгином по данным радиохимических и спектроскопических методов анализа» по специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки) принята к защите диссертационным советом «5» апреля 2023, протокол № 86.

Соискатель Скребкова Анна Сергеевна 1994 года рождения, в 2016 году окончила специалитет химического факультета Белорусского государственного университета, в 2018 году окончила магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по направлению 04.04.02 – «Химия, физика и механика материалов», в 2022 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедре радиохимии химического факультета по направлению 04.06.01 – «Химические науки», специальность 1.4.13 – «Радиохимия» (химические науки).

Соискатель работает с 2021 г. в Центре ядерной медицины и позитронно-эмиссионной томографии Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» в должности химика-эксперта.

Диссертация выполнена в лаборатории Радионуклидов и меченых соединений кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители – кандидат химических наук **Бадун Геннадий Александрович**, доцент, доцент кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», и доктор химических наук **Чернышева Мария Григорьевна**, доцент, доцент кафедры радиохимии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Шевченко Валерий Павлович – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;

Матвеевко Владимир Николаевич – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры коллоидной химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Герман Константин Эдуардович – доктор химических наук, заведующий лабораторией химии технеция Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина Российской академии наук - дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, из них 3 статьи, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.13 – «Радиохимия».

1. **Skrabkova H.S.**, Chernysheva M.G., Arutyunyan A.M., Badun G.A. Complex of lysozyme and Myramistin: formation and adsorption at the water–xylene interface // *Mendeleev Communications*. 2020. Vol. 30, № 5. P. 645–646. (IF 1,837, WoS, Scopus, 0,2 п.л./30%).

2. Chernysheva M.G., Kasperovich A.V., **Skrabkova H.S.**, Shnitko A.V., Arutyunyan A.M., Badun G.A. Lysozyme-dalargin self-organization at the aqueous-air and liquid-liquid interfaces // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021. V. 202, Art # 111695. (IF 5,999, WoS, Scopus, 0,5 п.л./20%).

3. Chernysheva M.G., Shnitko A.V., **Skrabkova H.S.**, Badun G.A. Peculiarities of alkylamidopropyldimethylbenzylammonium (Miramistin) in the relationship to lysozyme in comparison with quaternary ammonium surfactants: Coadsorption at the interfaces, enzymatic activity and molecular docking // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2021. V. 629, Art # 127503. (IF 5,518, WoS, Scopus, 1 п.л./25%).

На автореферат поступило 5 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что Шевченко Валерий Павлович является специалистом в области радиохимии, обладающим высокими компетенциями в области получения и использования меченных тритием соединений, Матвеевко Владимир Николаевич является специалистом мирового уровня в области коллоидной химии, Герман Константин Эдуардович является специалистом широкого профиля в области радиохимии. Публикации официальных оппонентов близки по своей направленности к теме рассматриваемой диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены вопросы, имеющие значение для развития радиохимии: 1) С помощью комплексного подхода с использованием радиохимических методов, методов спектроскопии, а также молекулярного докинга показано, что лизоцим образует комплексы с лекарственными средствами мирамистином, амикацином, левофлоксацином и даларгином, что приводит к изменению поверхностно-активных свойств белка и его

ферментативной активности; **2)** С помощью метода сцинтиллирующей фазы и тензиометрии определены составы смешанных адсорбционных слоев лизоцима с изученными лекарственными средствами на границах водный раствор/*n*-ксилол и водный раствор/воздух; **3)** Для выявления мест контактов белка с лекарственными средствами предложено использовать обработку атомами трития лиофилизированных комплексов лизоцим-лекарственное средство, образующихся в водных растворах, что повысило радиоактивность аминокислотных остатков лизоцима, в сравнении с обработкой атомами трития водных растворов смесей лизоцима с лекарственными средствами, и, как следствие, повысило достоверность получаемых результатов; **4)** Исследование влияния лекарственных средств на ферментативную активность лизоцима позволило выявить, что с повышением концентрации амикацина скорость лизиса клеток резко падает, левофлоксацин практически не влияет на активность лизоцима, а в присутствии мирамистина и даларгина происходит увеличение ферментативной активности лизоцима в 1,5 раза; **5)** С помощью молекулярного докинга определено положение лекарственных средств в составе комплексов лизоцим-лекарственное средство, для всех ЛС, наиболее вероятно, центром связывания служит область активного центра лизоцима, а полученные отрицательные значения полной энергии системы свидетельствуют о возможности самопроизвольного образования комплексов.

Практическая значимость работы Скребковой А.С. заключается в следующем: **1.** Разработана экспериментальная методика определения центра связывания белка с ЛС; **2.** Метод тритиевого зонда, включающий использование меченных тритием соединений как индикатора количества вещества в составе смешанного адсорбционного слоя, успешно применен для исследования взаимодействия белок-пептид, что расширяет возможности радиохимических методов при проведении биохимических исследований; **3.** Использованный комплексный подход позволил получить информацию о взаимодействии белков с ЛС, как в объеме водной фазы, так и на границе раздела водный раствор/*n*-ксилол.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку: **1.** Совокупность данных, получаемых с помощью метода сцинтиллирующей фазы и межфазного натяжения на границе водный раствор/*n*-ксилол и водный раствор/воздух, позволяет рассчитать состав сложного адсорбционного слоя для смеси лизоцима с лекарственными средствами различной химической природы на границе водный раствор/воздух, в том числе для веществ, не обладающих поверхностно-активными свойствами на границе раздела с воздухом; **2.** Обработка атомами трития лиофилизированных комплексов лизоцим-ЛС, полученных в водных растворах, повышает достоверность определения мест контактов благодаря увеличению радиоактивности аминокислотных остатков лизоцима по сравнению со случаем обработки атомами трития замороженных водных растворов смесей лизоцима с лекарственными средствами при устранении экранирующего эффекта молекул воды; **3.** Ферментативная активность лизоцима в присутствии ЛС меняется из-за изменения окружения

активного центра белка: увеличивается в комплексе с мирамистином и даларгином, практически не меняется в присутствии левофлоксацина и существенно снижается в комплексе с амикацином.

Личный вклад автора включает проведение экспериментов по исследованию поведения лизоцима и лекарственных средств в двухфазной системе водный раствор/*n*-ксилол с помощью метода сцинтиллирующей фазы; снятие спектров флуоресценции; измерение ферментативной активности лизоцима и обработка полученных результатов. Анализ распределения трития в аминокислотных остатках лизоцима проведен совместно с к.х.н. Ксенофоновым А.Л. Спектры кругового дихроизма получены и проинтерпретированы совместно с к.ф.-м.н. Аругюняном А.М. ВЭЖХ-МС анализ триптических пептидов проводили совместно с к.х.н. Байгильдиевым Т.М. Исследование совместной адсорбции лизоцима с амикацином и даларгином, а также влияния амикацина и даларгина на флуоресценцию и ферментативную активность лизоцима проведено совместно с Касперович А.В.

На заседании «7» июня 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Скребковой Анне Сергеевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.13 – «Радиохимия», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя диссертационного совета

доктор физ.-мат. наук, профессор

_____ /Черняев А. П./

Ученый секретарь диссертационного совета

канд. хим. наук

_____ /Северин А.В./

«7» июня 2023 г.