



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

*им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова*

*Российской академии наук*

(ИБХ РАН)

---

## **СТЕНОГРАММА**

**Заседания диссертационного совета Д 002.019.01**

**при ИБХ РАН**

15 марта 2017 года

Защита диссертации на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук **Шипуновой Викторией Олеговной** на тему:  
«Многофункциональные надмолекулярные комплексы для контролируемого  
воздействия на клетки *in vitro* и *in vivo*»  
по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

Москва, 2017 г.

## СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 15 марта 2017 года.

Председатель диссертационного совета  
Академик РАН

Иванов В. Т.

Учёный секретарь диссертационного совета  
Доктор физико-математических наук

Олейников В. А.

Из 30 членов совета присутствует 27 человек, из них докторов по профилю диссертации – 8.

1. Академик РАН	Иванов Вадим Тихонович	(02.00.10)
2. Д.ф.-м.н.	Ефремов Роман Гербертович	(02.00.10)
3. Чл.-корр. РАН	Липкин Валерий Михайлович	(03.01.06)
4. Д.ф.-м.н.	Олейников Владимир Александрович	(03.01.06)
5. Д.х.н.	Арсеньев Александр Сергеевич	(02.00.10)
6. Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(03.01.06)
7. Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(03.01.06)
8. Академик РАН	Богданов Алексей Алексеевич	(03.01.03)
9. Академик РАН	Габибов Александр Габибович	(03.01.06)
10. Чл.-корр. РАН	Деев Сергей Михайлович	(03.01.03)
11. Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(02.00.10)
12. Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(03.01.03)
13. Чл.-корр. РАН	Завриев Сергей Кириакович	(03.01.06)
14. Д.б.н.	Зарайский Андрей Георгиевич	(03.01.03)
15. Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(03.01.06)
16. Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(03.01.03)
17. Академик РАН	Лукьянов Сергей Анатольевич	(03.01.03)
18. Академик РАН	Мирошников Анатолий Иванович	(03.01.06)
19. Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(02.00.10)
20. Д.б.н.	Патрушев Лев Иванович	(03.01.06)
21. Д.х.н.	Румш Лев Давыдович	(03.01.06)
22. Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(03.01.03)
23. Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(02.00.10)
24. Д.х.н.	Формановский Андрей Альфредович	(02.00.10)
25. Чл.-корр. РАН	Цетлин Виктор Ионович	(02.00.10)
26. Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(02.00.10)
27. Д.б.н.	Шпаковский Георгий Вячеславович	(03.01.03)

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Итак, переходим к защите, Виктория Олеговна Шипунова. Владимир Александрович, за Вами.

**Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:**

Материалы личного дела (*зачитывает документы, содержащиеся в личном деле соискателя. Отмечает, что объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя и все необходимые документы в деле есть*).

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Вопросы, замечания? Виктория Олеговна, всё правильно?

**Шипунова В.О.:**

Да.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Тогда Вам слово для доклада в двадцать минут.

**Шипунова В.О.:**

(Излагает основные положения диссертационной работы).

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо за доклад. Начнём.

**Д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:**

Спасибо за интересный рассказ. Вопрос такой. С булевыми сигналами всё понятно – ноль и единица. В реальных молекулярных системах достичь чистоты, такой чистоты сигнала не представляется возможным. То есть всегда будет шум, всегда будет неполное связывание или неполная диссоциация, то есть будут дробные числа – между нулём и единицей. То есть, по-видимому, приходится вводить какие-то пороги, отсечки, которые подбираются эмпирически для вашей модели – вот это «истина», вот это «ложь». Вот у Вас они почему-то были всё время на разном уровне. То есть это субъективный фактор. Насколько точно можно подобрать и корректно вот эту отсечку, с тем, чтобы не выдавать желаемое за действительное, чтобы объективно, на основе каких-то объективных критериев, вот этот фактор, разделяющий «ложь» от «истины», чтобы его можно было идентифицировать?

**Шипунова В.О.:**

Спасибо за вопрос, он очень правомочный. Сейчас я попытаюсь найти дополнительный слайд. По поводу порога «истина-ложь». Сначала я скажу немножко по поводу концентраций. То есть изначально реализовались максимально простые системы – как *in vitro*, так и *in vivo*, то есть в качестве отсутствия входного сигнала у нас было полное отсутствие соединения, а качестве присутствия – это оптимально высокая концентрация. То есть мы себя ограничивали чисто дозами LD50 при инъекции наночастиц... при инъекции входов в животное, фолиевой кислоты и хлорамфеникола, то есть брали в пять раз меньше, например. То есть брали настолько можно... настолько много, насколько можно. Вот. Но касательно концентраций, порог «истина-ложь», он задавался как бы не совсем «рэндомно». Если, скажем, вот рассматривать доставку *in vitro*, у нас вот, как один из примеров, как задаётся порог «истина-ложь»? Если разумно полагать максимальное значение, полученное в данной системе, истинным, а самое минимальное – ложным, то вот для средних значений, надо, соответственно, введение некоего порога, который задавался как среднее геометрическое между максимальным и минимальным, точнее, между средними данных значений, вот. Почему так было сделано? Учитывая биомедицинскую такую направленность данного исследования, в биологических системах биологический ответ часто зависит линейно от логарифма дозы вещества в некоем линейном диапазоне. То есть, например, если доза – это, например, какой-то токсин или какой-нибудь лекарственный препарат, а это клеточная цитотоксичность, то часто себя ведут так системы. То есть ответ может представляться вот в таком виде. Если у нас измеряемый выходной сигнал, он как бы пропорционален числу активированных, ну как, условно «активированных» биокomпьютерных структур и, таким образом, представляет собой аналог «дозы», то биологический ответ, мы полагаем, что он линейно зависит от логарифма измеряемого выходного сигнала, и его можно представить зависящим от дозы в таком виде, ну либо с другими константами, от выходного

сигнала. То есть если мы будем проводить среднее значение между максимальным и минимальным биологическим ответом как порог «истина-ложь» (как половину задавать), то мы можем высчитать пороговое значение. Которое вот из этого выражения и из вот этого, подставив вот в эту часть вот это, то мы получаем, что пороговое значение является средним геометрическим. Как бы если проводить такую аналогию с другими биологическими системами, то это получается полная аналогия EC50, то есть это полумаксимальная эффективная концентрация, то есть это, наверное, самый тестируемый параметр при разработке различных токсинов или каких-нибудь других соединений направленного действия, вот. Но как бы, безусловно, данный критерий был...ну, то есть, надо было как-то выбрать данный критерий заданием порога «истина-ложь», возможно, для других систем, скажем, имеющих другую направленность, не знаю, какие-нибудь, умные слои на тонких плёнках или что-нибудь в таком духе, возможно, порог «истина-ложь» следовало бы задавать немножко иначе, может как среднее значение или каким-то другим образом, вот, но мы считаем что такое, такой выбор является достаточно правомочным. Следует отметить, что в таком случае функционирование систем, оно не зависит от концентрации биокомпьютерных комплексов, то есть мы такой порог задаём в каждой конкретной системе, вот. То есть мы.. сама, каждая частица, функционирует как отдельный автономный комплекс и, вне зависимости от того, сколько таких частиц присутствует в среде, порог будет задаваться для своей системы свой собственный. Я надеюсь, я ответила на вопрос.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Сейчас, ещё дополнение, да, есть.

**Д.ф.-м.н., Ефремов Р.Г.:**

Дополнение. А всё-таки, насколько устойчива эта модель? Если Вы допустите отклонение от линейной зависимости, насколько результат сильно поплывёт? Вы не пробовали поиграться?

**Шипунова В.О.:**

Отклонение? Сейчас, я не очень поняла вопрос.

**Д.ф.-м.н., Ефремов Р.Г.:**

Ну, вы предполагаете линейную модель зависимости от концентраций. Если вы предположите, что модель всё-таки содержит какие-то нелинейные члены, насколько сильно изменится ваш результат, если вы...

**Шипунова В.О.:**

Ну, мы такое не тестировали, но я могу привести пример нескольких систем, протестированных ранее. Это логическая функция «ДА», реализуемая различными белковыми интерфейсами, вот. И можно видеть, что практически во всех тестируемых системах так или иначе присутствует некий линейный диапазон зависимости от логарифма, наверно, для большинства систем это всё-таки правомочно. Понятно, что есть какие-то насыщения, так уже сложнее. То есть там надо вводить какие-то поправки соответствующие, контроли.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Прошу.

**Д.б.н., Лебедев Ю.Б.:**

Можно, в продолжение вопроса Романа Гербертовича, вот в реальной ситуации биологическая система всё-таки достаточно гетерогенна. Я имею ввиду, скажем, экспрессию, CD4 молекул на поверхности разных клеток, как белков. И в этой связи проведение порога «истина-ложь», оно зависит не только от минимально и максимального сигнала, но и от доли субпопуляций,

высокоэкспрессирующих клеток и низкоэкспрессирующих. Учитывалось ли как-то в ваших расчётах, в частности, при выборе порога, гетерогенность такого рода? Был ли расчёт доверительных интервалов той области линейных функций не только по концентрации наночастиц, но и по концентрациям гетерогенных мишеней на клетках?

**Шипунова В.О.:**

Да, спасибо за вопрос, я поняла. Вопрос, опять же, совершенно резонный. На данном этапе данной работы такое вычисление не проводилось, но, как бы можно видеть, что здесь представлены медианы интенсивности флуоресценции данных популяций CD4. То есть, как минимум, можно видеть, что да, действительно, если на dot-плотах цитометрии рассматривать данные популяции, то видно, да, что есть некие субпопуляции, если рассматривать это всё как одну популяцию, ответ данных клеток на воздействие данных структур, достаточно очевиден, например, вот реализуемая функция «НЕТ» – очевидно смещение гистограммы очень сильное и это не единичный эксперимент, то есть это репрезентативный с, не знаю, как минимум, десяти, проведённых экспериментов, может быть даже больше. Но да, на данном этапе не проводилось, согласна, что для более точной настройки данных систем и более эффективного их использования *in vivo* это, безусловно, необходимо делать, просто надо понять, как это анализировать в дальнейшем.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Есть ли ещё вопросы? Да, Николай Владимирович.

**Д.х.н., Бовин Н.В.:**

Я думаю, что дискуссия была бы более продуктивна, и, имея ввиду другие вопросы в последующей дискуссии, если Вы немножко по-другому, более точно сформулировали, как Вы себе представляете практическое применение данного подхода. Потому что то, что Вы сегодня рассказывали, это некая преамбула, это теоретическая часть, методологическая часть того, что будет потом, возможно, применяться в адресной доставке. Вот опишите, пожалуйста, как это, с практической точки зрения, будет выглядеть, когда действительно реализуется.

**Шипунова В.О.:**

Спасибо за замечание. Ну вот тут я попыталась описать вообще ситуации, когда это в принципе необходимо и зачем вообще это делать. Соответственно, если у нас, например, возникает ситуация, скажем, лечения сахарного диабета: в крови присутствует одновременно высокий уровень глюкозы и низкий уровень инсулина. Скажем, присутствующие в крови, такие биокомпьютерные системы, которые запрограммированы на данную бинарную операцию, могли бы реализовывать ферментативную активность и, например, выщеплять в кровь инсулин. То есть, это один такой простой, может быть немножко романтический пример в плане реализуемости, но, тем не менее, мы полагаем, что это всё-таки теоретически возможно. Или, например, доставка... То есть у нас сейчас стояла задача анализа растворимых соединений, да, но, возможно, данные системы можно будет трансформировать под анализ клеточных маркёров и, например, доставка к определённому типу лимфоцитов, например, фенотипированных по CD3, CD4, CD8 или других кластерах дифференцировки. То есть такая задача стоит, то есть возникают различные типы лейкозов, то возможна была бы доставка различных токсинов при определённом профиле молекулярном у клеток. Ну вот как то так мы себе это видим. То есть сейчас стояла задача показать, что это в принципе вообще возможно в млекопитающем. То есть раньше в животном была показана только одна работа – выполнение логических операций в таракане, то есть не в животном. Это были системы на основе ДНК, соответственно, таракан был выбран, как

отмечали сами авторы, как очень простая система ввиду низкой нуклеазной активности, то есть очень сомнительно, что они не попробовали бы это сделать на мышах, то есть наверно попробовали и наверно у них ничего не получилось, то есть в принципе не было понятно, возможно ли применение в принципе целой области, такой очень быстро сейчас развивающейся, *in vivo* в животном. То есть у нас сейчас стояла задача показать, что это в принципе вообще реально, что эти структуры могут функционировать, что их не едят ДНКазы, что они не «улетают» в печень при первом же проходе через кровоток, что, в общем, мы считаем, удачно удалось сделать. Но скорее да, данное исследование сейчас носит более фундаментальный характер, нежели прикладной для лечения каких-то конкретных заболеваний.

**Д.х.н., Бовин Н.В.:**

Всё-таки хотелось бы уточнить, давайте немножко конкретизируем. Скажем, тот пример, который Вы начали озвучивать: нужно доставить частицу к лимфоцитам, у которых есть уникальное сочетание трёх CD антигенов, которого нет у других. Как будет выглядеть конструкция, как она будет действовать в этом случае?

**Шипунова В.О.:**

Мы сейчас... Да, я уже отметила, что мы сейчас задавались анализом растворимых соединений, то есть функционал встроен в интерфейс наночастиц, который разрывает некую связь. То есть если мы придумаем какой-то подход, который сможет разрывать данную связь в зависимости от профиля клеток, то это было бы возможно. То есть сейчас существуют различные системы на основе ДНК, которые анализируют именно клеточную поверхность, не растворимые соединения, не рН, не какие-то внешние стимулы. То есть у нас ограничение на данную систему – это разрыв данной связи, который позволяет активировать данную структуру: в случае структуры «ДА» или в случае структуры «НЕТ». Данная система вносит некое ограничение. То есть любая наночастица может быть использована, но связь должна разрываться. То есть пока что конкретно для доставки к профилю клеток, наверно, тяжело это как-то обсуждать, но анализ той же самой глюкозы можно вполне проводить, мы даже проводили на конкретном примере с сахарами на поверхности коровой наночастицы, то есть вполне работоспособная система оказалась – был слайд, который после порога «истина-ложь».

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Ещё вопросы? Вопросы иссякли. Спасибо. Немножко отдохните. Переходим к заслушиванию отзывов. Ведущая организация.

**Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:**

Ведущая организация это у нас Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет Российской академии наук. Отзыв полностью положительный. (*Зачитывает отзыв. Отзыв положительный. Отзыв прилагается*). При ознакомлении с диссертацией возникает ряд вопросов и замечаний. Работа не лишена незначительных недостатков, касающихся, в основном, её оформления. Первое. На рисунке 40 диссертации (он же рис. 9 в автореферате) логической функции, означающей отрицание, соответствует обозначение как «НЕТ», так и «НЕ». Второе. Стоило бы завершить обзор литературы заключением, которое выявило бы основные направления работы в данной области. Третье. Следовало бы прокомментировать, каким образом задавался порог «истина-ложь» на графиках, представляющих результаты экспериментов по реализации логических функций. Четвёртое. Некоторые термины диссертации приведены без должного пояснения, например, следовало бы пояснить, что означает термин «нелинейные магнетики». Приведённые замечания относятся в

основном к форме изложения и представлению результатов. Отмеченные недостатки не снижают высокой научной ценности работы. Ну и соответственно, в заключение пишется, что диссертационная работа соответствует Положению о присуждении учёных степеней и, соответственно, соответствует всем требованиям, а её автор, Шипунова, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Виктория Олеговна, у Вас есть возможность ответить на замечания.

**Шипунова В.О.:**

Спасибо большое за подробное ознакомление с отзывом. По поводу замечаний. Опечатки учту. По поводу завершения обзора литературы заключением – это намеренно не было сделано, поскольку так или иначе основные направления области звучали в конце каждой из глав в обзоре, соответственно, дублирование этого материала я посчитала излишним, чтобы не раздражать читателя, чтобы он не думал, что «где-то я это уже видел». По поводу порога «истина-ложь» я надеюсь, что я подробно ответила на этот вопрос. По поводу термина «нелинейные магнетики» – согласна, надо было пояснять, я не всегда понимаю – когда надо, когда не надо, какие-то термины кажутся уже очень знакомыми. Есть такая условная классификация магнитных материалов на линейные и нелинейные. Так, в частности, в линейных магнетиках, выделяют диа- и парамагнетики, а нелинейные – это антиферромагнетики, ферромагнетики и ферримагнетики, суперпарамагнетики. Тут следует отметить, что для детекции методом МРQ линейные, такие как диа- и пара-, то есть вода, пластик, стекло, биоткани, фольга... не знаю, такие вот стандартные вещества, которые окружают, как правило, детектируемые частицы в гораздо большем количестве, чем сами частицы, не вносят вклад в результирующий сигнал. Например, в ферромагнетиках и суперпарамагнетиках зависимость поля внутри образца от поля приложенного носит нелинейный характер и имеет насыщение, что позволяет детектировать их на комбинаторных частотах. Собственно, всё.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Всё, так всё. Далее у нас слово научному руководителю, если есть желание охарактеризовать диссертанта. Оно есть.

**Чл.-корр. РАН, Деев С.М.:**

Конечно, есть. Я, к сожалению, не могу и не буду говорить о работе, вот, единственное, скажу, такого не делал никто и никогда, поэтому заслуга диссертантки, которая нам так донесла, она велика, вот. Я думаю, что материал сложный, новый, но он был понятно изложен. Вот что хочу сказать, что физтеховцы, которые приходят, я очень люблю физтеховцев, потому что это система образования и отбор людей, которые поступают туда... люди приходят туда совершенно с уникальными мозгами, у них склонность к анализу, к постановке новых задач, она совершенно замечательная. Хотя меня всегда шокирует, физтеховцы часто – они не знают химии – они амидную, для нас, для химиков, вот это дикость, они могут спутать аминогруппу и амидную группу по своим свойствам и задают вопросы очень наивные. Но они настолько быстро учатся, настолько быстро формулируют задачи новые, что это такая свежая струя, и вот в нашем отделе, в нашей лаборатории, это вот движение началось с приходом Максима Никитина, сейчас уже наверно Максим Петрович Никитин, потому что человек имеет свою блестящую лабораторию с финансированием, по-моему, уже значительно большим, чем у меня, вот, в Физтехе, и вот Максим начал приводить людей с Физтеха сюда, и вот Виктория – одна из них. Виктория,

значит, имя – девочка-победа. При блестящем знании физики, она у нас освоила всякую химию с конъюгацией, она блестяще владеет методами химической конъюгации самых разных вещей и, что вообще для меня было удивительно, она прекрасно работает с клетками. Она сейчас один из лучших клеточников в нашей лаборатории и это для неё совершенно легко, вот клетки там проверить, почистить, столкнулась с колоссальными трудностями и, в общем-то, наверно, жестокость определённая была, предложив ей такую сложную тему работы, потому что она очень многоплановая, если вот говорить, как некоторые сейчас руководители любят употреблять слово «конвергенция», то это вот действительно конвергенция наук. Ну вот вы сами видели: и биокомпьютинг, и химия, и биология, и клеточная биология, и для меня просто поразительно, как вот Виктория, повторюсь, Виктория – победа, сумела всё это освоить, блестяще изложить и при этом, что для меня, опять же, приятно и удивительно, это человек, не обладающий каким-то, вот есть бизнес-вумены – жёсткостью, это человек очень приятный в общении, прекрасно готовит, что хорошо для девушки, прекрасно танцует, вот тут даже у нас проходил новогодний бал, где она принимала огромное участие, то есть очень гармоничная личность. И я считаю своей большой жизненной удачей и моей личной, что в нашу лабораторию пришёл такой прекрасный человек. Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо. После такой нестандартной характеристики, что приятно. По-моему, у нас есть отзывы на автореферат.

**Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:**

Да, целых два, отзывы на автореферат, оба отзыва положительные, оба без замечаний. *(Зачитывает отзывы, отзывы положительные, отзывы без замечаний. Отзывы прилагаются).*

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Замечаний нет, я думаю, нет необходимости диссертанту отвечать, правильно я понимаю? Тогда двигаемся дальше, то есть к заслушиванию отзывов официальных оппонентов. У нас два оппонента, один отсутствует по болезни, правильно я понимаю? Тогда мы начнём с Анатолия Виталиевича Жердева: кандидат биологических наук, Институт биохимии имени Баха.

**Официальный оппонент, к.б.н. Жердев А.В.:**

*(Излагает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается).* Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, уважаемые коллеги. Ну, в ходе предыдущей дискуссии прозвучал ряд интересных вопросов, которые, наверно, облегчили участь соискателя, потому что они существенно пересекались с моими вопросами, да, и она уже может сказать: «Я на это уже отвечала». Но это не очень облегчило мою участь, потому что я должен теперь, не повторяясь дословно, выдержать канву исходного отзыва. Ну, говоря о работе, я бы рекомендовал обратить наибольшее внимание на слово, вынесенное в название, с которого, начинается, собственно, само изложение диссертации, «многофункциональные», да, потому что если бы ставилась более простая задача, если бы речь шла об изучении аналитических меток, об изучении средств направленного транспорта, об изучении средств логических конструкторов, то это какая-то направленная линия, про которую есть много классических работ предшественников и понятен критерий оценки: что лучше, что хуже, к чему стремиться. Если мы говорим о конструкторе, который должен объединять все эти функции в эти не только тераностические, но и плюс к тому управляемым какими-то факторами, находящимися в организме, так и факторами, которые мы, при желании, в рамках фармакотерапии, будем добавлять для управления и регуляции, то мы должны обеспечить такую сборку этого конструктора и такое управление их



свойствами и наиболее выраженность целевых эффектов, чтобы ни один из компонентов не мешал другому. Вот в этой связи, работа, представленная в диссертации, объединяет несколько блоков, где диссертант, на мой взгляд, достаточно успешно изучает, как собирать те или иные компоненты поодиночке и в их сочетании. Все эти эксперименты представлены в докладе, представлены в публикациях и основаны на достаточно убедительном инструментарии и показывают возможности ну не столько создать вот какой-то конкретный препарат для решения задачи, сколько сформировать некий, вот как Сергей Михайлович любит говорить, «лего-конструктор», благодаря которому, можно будет, меняя реагенты по специфичности, учитывая те задачи, которые решаются в данной ситуации и том или ином диагностическом исследовании, той или иной терапевтической задаче, применять использованные подходы и подбирать наиболее эффективные решения уже в том или ином конкретном случае. Значит, работа представлена в ряде статей, включая статью в журнале *Nature Nanotechnology* и, на основании этой убедительной канвы, сформирован хороший текст диссертации. У меня нет реально никаких замечаний к лит. обзору, нет замечаний к разделу «Материалы и методы», но, когда мы переходим, собственно к результатам и обсуждению, но я, во-первых, должен констатировать, что, в целом, план представляется вполне логичным и сформулированные выводы вполне убедительными. С другой стороны, чем больше площадь наших знаний, тем больше периметр контакта с неизвестным, поэтому вынужденно возникают некоторые вопросы, пожелания и желание дополнительно обсудить с диссертантом какие-то, на мой взгляд, существенные вопросы, которые, как минимум, в текст диссертации не вошли. Вот по этому перечню вопросов. Значит, описывая предложенный подход МРQ-цитометрии, диссертант убедительно сопоставляет возможности применения магнитных наночастиц одновременно как средств концентрирования и как маркёров для детекции с классической цитометрией. И это сравнение вполне корректно и убедительно и показывает преимущества предложенного подхода. Но при этом упускается из виду потенциально возможный классический вариант, когда мы используем для анализа те же магнитные носители как средства концентрирования, но дополнительно нагруженные привычными нам оптическими маркёрами. Вот как в этом ряду вариантов возможностей находится такой вариант, насколько хороша магнитометрия и возможности предложенного прибора, чтобы считать это решение наиболее эффективным, точно конкурентоспособным относительно того, к чему исследователи привыкли. Ну, в рамках описания этих исследований диссертант пишет, комментируя рисунок 31 диссертации, что наблюдалась высокая степень корреляции данных, получаемых с помощью МРQ-цитометрии, проточной цитометрии и флуоресцентной спектроскопии, но вот этой качественной оценке не хватает каких-то количественных цифр, которые бы подтвердили вот эту степень корреляции. Ну, кроме того, возникает некий блок вопросов, связанных с получением функциональных наночастиц на основе иммобилизации лектинов, автор резонно ссылается на известный факт, что по поверхностным свойствам по представленным углеводам многие раковые клетки существенно отличаются от нормальных клеток, но из этого само по себе остаётся как бы неясным: достаточно ли нацеленность на углеводные компоненты, для того, чтобы считать это уже эффективным средством направленной доставки. Значит, насколько этих отличий этой разной экспрессии разных углеводов будет достаточно для того, чтобы говорить, что у нас есть уже содержащая должное число... должную степень специфичности вот «магическая пуля», как любим говорить, чтобы с помощью этого углеводного взаимодействия сконцентрироваться вот там, где потом наши терапевтические агенты должны действовать. Или же, действительно, речь должны идти о

каких-то более сложных логических конструктах, не сводящихся просто к направленному транспорту, да – то о чём тоже вот как бы поднимался вопрос в дискуссии, и ясно, что здесь ну нельзя просто придумать способ доставки одновременно распознавания и одного, и второго, и третьего, а должна быть сконструирована какая-то более хитрая конструкция, какая-то многоступенчатая ракета, средства сначала концентрирования, потом высвобождения реагента другой специфичности, как «нано-матрёшки», как любят говорить, но это уже ясно, что за пределами данной диссертации, а ценность диссертации в том, что в её рамках был сформирован инструментарий, с помощью которого можно включать-выключать, собирать-разбирать интересные нас комплексы. Значит, возвращаясь к лектинам. У диссертанта в диссертации есть интересная широкая таблица по характеристике специфичности созданных ей функциональных наночастиц, но не хватает обсуждения и сравнения возможностей этих препаратов и нативных лектинов. Это, с одной стороны, поможет понять, насколько правильно иммобилизовали и нужны ли какие-то изменения в методике иммобилизации и, с другой стороны, будет полным подтверждением оптимальности выбранного решения. При получении конъюгатов наночастиц с белком автор следует стандартному протоколу, который предполагает насыщающие концентрации, но, однако при этом остаётся дискуссионным вопрос, является ли достижение максимальной плотности целевых молекул оптимальным с функциональной точки зрения или для наибольшей эффективности, наибольшей реакционной способности оптимальными были бы какие-то другие условия. Ну, соответствующее обсуждение тоже было бы полезно. Ну, последний вопрос связан как раз с выбором порогового уровня «истина-ложь», которому уже уделялось значительное внимание в рамках этой дискуссии, но я, в дополнение, отмечу, что это, конечно, вопрос не только правильного решения и подбора, вот среднее арифметическое, среднее геометрическое, какое должно быть, но и, наверное, вот озираясь там на Максима Петровича, вопрос каких-то дополнительных исследований коллоидной химии, потому что если мы посмотрим графики и степени отличия «ДА»/«НЕТ», которые наблюдались у разных логических операторов, в каких-то случаях мы имеем, действительно, запас более чем в порядок и в такой ситуации, действительно, не очень страшно где-то грань провести, где какой-то дополнительный биологический фон исказит результат. В каких-то случаях границы не столь отдалены – положительный и отрицательный результат, и мы вынуждены проводить вот так вот по краешку границу; может быть, за счёт более детального скрининга разных носителей разных размеров исходной частицы, нагружаемой на неё частицы, другие логические операторы тоже можно довести до такой же эффективности. Но озвученные замечания не влияют на убедительность, доказательность проведённого исследования, никоим образом не подвергают сомнению сформулированные выводы, диссертационная работа в полной степени удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям и, по мнению оппонента, заслуживает присуждения искомой степени. Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо Вам. Виктория Олеговна, защищайтесь.

**Шипунова В.О.:**

Я хочу поблагодарить Анатолия Виталиевича за очень подробно изученный отзыв. По поводу замечаний: тут на самом деле не все устные замечания соответствуют письменным, письменных немножко больше, поэтому у меня тут шпаргалка, где написано. Первый вопрос касался сравнения магнитных и оптических маркёров в терминах предела обнаружения и воспроизводимости. Да, действительно в диссертации это сравнение не было проведено, однако

мы проводили данное сравнение, когда отвечали оппоненту во время публикации статьи, в частности, мы сравнивали пределы детекции наших, синтезированных нами магнитных наночастиц, покрытых карбоксиметилдекстраном и золотых наночастиц при детекции их например, вот таким капельным спектрофотометром, может у кого-нибудь в ИБХ он даже стоит. Согласно его спецификации, там прописаны его все пределы детекции и, например, если сравнивать золотые частицы диаметром 40 и 100 нм, то очень легко посчитать их предел детекции, который составляет  $10^{-16}$ ,  $10^{-17}$  моль. Предел же детекции методом МРQ синтезированных нами наночастиц составил 0.33 нг, или в пересчёте на штуки – меня немножко коробит, на самом деле, называть концентрацию частиц мольной концентрацией, потому что они всё-таки имеют некое распределение, не все они абсолютно одинаковые, но, если всё-таки отталкиваться от такого обозначения, то порядка  $6 \cdot 10^{-18}$ , то есть, как минимум не уступает, а даже на порядок превышает по чувствительности. Более того, линейный диапазон такого метода гораздо выше – семь порядков против четырёх и позволяет работать в оптически непрозрачной среде, что, соответственно, гораздо более суровое преимущество может быть даже, чем термины предела обнаружения. По поводу возможности применения оптической детекции, магнитной детекции и магнитной сепарации. Я не уверена, может быть это не очень явно звучало в слайде, но в данном случае клетки инкубировали с конъюгатами наночастиц с Трастузумабом, которые были мечены флуоресцентно. И методом МРQ-цитометрии оценивали количественно взаимодействие тех же конъюгатов с теми же клетками. То есть, как минимум, у нас возможна такая параллельная детекция – как визуально, и если, например, нас заинтересовал какой-то конкретный образец или ряд образцов, мы можем верифицировать данные образцы количественно, проверить сколько в штуках на клетках сидит частиц. Более того, в диссертации не были приведены подобные эксперименты, но, тем не менее, я сама периодически развлекалась, магнитно выделяя клетки меченые, которые были эффективно мечены магнитными наночастицами с помощью наших обычных магнитных сепараторов, при этом выделение проходило достаточно успешно, таким образом, может быть я не очень подробно обсудила это в диссертации, но, тем не менее, такие нацеленные частицы представляют собой возможность как оптической детекции, так и количественной детекции, так и магнитной сепарации, что не позволяет ни одно вещество в молекулярной форме. По поводу корреляции данных, следующее замечание. Я немножко расстроилась на самом деле, когда посчитала корреляцию, расстроилась потому что мы этого не публиковали, а корреляция на данной клеточной выборке метода МРQ-цитометрии с данными метода проточной цитометрии – коэффициент корреляции составил 0.99, с данными флуоресцентной спектроскопии – 0.97, что, в общем, я считаю, довольно мило, и очень меня воодушевило. По поводу использования лектин-углеводного взаимодействия как средств направленной доставки *in vivo*. Здесь я постаралась привести на данной слайде несколько статей, понятно, что это не единственные статьи, на которых не заканчивается данная область, описывающая самые разные применения *in vivo* на агентов основе лектинов, специфично взаимодействующих, например, с опухолевыми клетками в организме. Причём, как данные стратегии включают в себя как прямой, так и обратный таргетинг, в частности, когда на носителе иммобилизован лектин, либо каким-то образом углевод. То есть стратегии включающие в себя, как прямой, так и обратный, ну так условно называют это например вот в описанных обзорах. Опыт исследователей заставляет нас очень оптимистично смотреть на возможность использования данных систем для доставки *in vivo*. Почему же всё-таки это работает? Мы полагаем, что... Да, действительно, в крови и других биологических жидкостях много

гликопротеинов, с которыми возможно будут конкурировать лектины при инъекции, но, как минимум, при доставке используют обычно очень большие дозы и, возможно, вступают в силу кооперативные взаимодействия, то есть лектины – очень интересные белки. Обладая не самой высокой аффинностью, у них очень высокая avidность и, если профиль гликозилирования раковых клеток может сильно отличаться от нормальных, то при вступлении в силу таких кооперативных взаимодействий связывание может быть достаточно эффективным, что, в общем-то, было подтверждено рядом исследователей, например, для подавления роста опухоли, для эффективной визуализации опухоли за счёт взаимодействия лектинов с, например, авидином, увеличение генной доставки и ряд других применений показывают, что данная область перспективна и применение данных структур не голословно в организме млекопитающих. По поводу четвёртого замечания, касающегося выбора оптимальных условий сорбции гликопротеинов. Я сейчас кратенько расскажу о чём речь, потому что этого не было в презентации принципе, то есть я не укладывалась во время, поэтому это не вошло. Мы исследовали ряд взаимодействующих пар лектинов с гликопротеинами в формате иммунохроматографии. Как это выглядело? На иммунохроматографическую тест-полоску наносится некое вещество, – лектин или гликопротеин, которого необходимо исследовать взаимодействие с веществом номер 2, которое находится в пробирке, например, конъюгат гликопротеина или лектина с наночастицей. Данная полоска помещается в пробирку, жидкость начинает мигрировать, со вторым компонентом, начинает мигрировать вверх по полоске. Если связывание отсутствует, мы в месте локализации первого компонента не видим ничего, если оно присутствует слабое, то мы видим лёгкое взаимодействие, лёгкое окрашивание данной полоски, если связывание очень сильно, то мы видим сильное окрашивание, вызванное окраской наночастиц. Как это выглядит в реалии, – вот, например, взаимодействие асиалофетуина, нанесенного на тест-полоску с конъюгатами магнитных наночастиц с агглютинином из соевых бобов. Вот это блокировка данного взаимодействия специфичным моносахаридом, вот это блокировка неспецифичным моносахаридом, соответственно, блокировки нет, то есть сахар неспецифичный. Это отсутствие взаимодействия с конъюгатами с другим лектином. То же самое для золотых частиц, только развёрнутая система: на золотых частицах присутствует гликопротеин, а на полоску нанесён лектин. При исследовании данных пар мы так или иначе отталкивались от имеющихся литературных данных о взаимодействии лектинов с гликопротеинами, при этом мы хотели посмотреть как данные системы себя ведут в составе наночастиц различной природы, а именно, – золотых и магнитных. Касательно условий иммобилизации – вот если проводить аналогию с иммобилизацией антител и антигенов, то там возникает такая суровая и вечная проблема всей адресной доставки – ориентированной иммобилизации. С лектинами немножко попроще, с гликопротеинами в этом плане тоже, потому что лектины, как правило, содержат несколько субъединиц – 2 или 4 и иммобилизовать их неориентированно – гораздо меньшая проблема по сравнению с антителами. То же самое с гликопротеинами, все гликопротеины, которые мы исследовали, были достаточно сильно гликозилированы, опять же, проблема ориентированности посадки тут не то, чтобы полностью уходит, но она немножко уменьшается. Поэтому, видимо, описанная в книге Германсона методика по иммобилизации различных белков на поверхности наночастиц у нас не вызвала каких-либо трудностей, однако, если возникали какие-то сомнения в плане того, что, например, если такая блокировка не происходила полностью, например, или здесь было какое-то слабое взаимодействие, очень похожее на взаимодействие с блокировкой, то тогда, мы, чтобы

убедиться, такую систему разворачивали, то есть мы на золотую наночастицу сорбировали лектин, а на иммунохроматографическую тест-полоску наносили гликопротеин. Такая ситуация возникла только для двух белков – для фетуина бычьей сыворотки и для муцина из свиного желудка, видимо, потому что у них очень низкое значение  $pI$  и  $pH$ , при котором надо было сорбировать частицы, был относительно низким, около тройки. Я не знаю, может белковики меня сейчас тут тапками закидают, но мне кажется, что это не самое оптимальное значение для комфортного ощущения себя белка. Соответственно, при разворачивании данной системы, при сорбировании лектинов таких проблем не возникало. Ну и по поводу порога «истина-ложь» я уже ответила и да, мы сами полагаем, что, соответственно надо улучшать и оптимизировать данные структуры для разнесения максимального и минимального значения, над этим сейчас активно трудятся три лаборатории и всё ещё впереди. Вот. Я думаю, что я закончила, если я ответила на все вопросы.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Продолжаем наше обсуждение. Речь идёт о заслушивании отзыва Владимира Сергеевича Прасолова, который отсутствует по болезни. Это доктор биологических наук, Институт молекулярной биологии.

**Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:**

Да, вот у меня в руках отзыв, который, так сказать, подписан оппонентом, соответственно, отзыв полностью положительный. *(Зачитывает отзыв, отзыв положительный, отзыв прилагается).* При знакомстве с представленным экспериментальным материалом возникает ряд вопросов и замечаний, касающихся, в основном, оформления работы. Ну вот это замечания. Первое. В списке литературы практически отсутствуют ссылки на отечественные источники. Второе. В работе отсутствует раздел «Заключение», в котором следовало бы более подробно обсудить выводы и подвести итоги данного исследования. Третье. Отсутствуют данные о характеристике золотых и ферригидритных наночастиц, использованных в работе. Четвёртое. Не во всех подписях графиков указано, что представляют собой планки погрешностей. Пятое. В тексте работы не объяснено, почему забор крови мыши для анализа проточной цитометрией осуществлялся через восемь минут после инъекции биокомпьютерных структур. Следует отметить, однако, что данные замечания не являются принципиальными и несколько не снижают ценности данной диссертационной работы. Автореферат работы полностью отражает содержание выполненной диссертации. И в заключении сказано, что данная работа полностью соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении учёных степеней", указано, кем утверждены эти положения, и сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо. Хотелось бы услышать Ваши ответы, Виктория Олеговна, на вопросы.

**Шипунова В.О.:**

Я хочу поблагодарить Владимира Сергеевича за отзыв. По поводу первого замечания, про отсутствие ссылки на отечественные источники. С замечанием согласна, но виноватой себя не чувствую, потому что обзор Сергея Михайловича я процитировала, а так, если серьёзно, то я не то, чтобы против российской науки, но просто, как правило, зарубежные источники гораздо легче искать в различных поисковых базах данных и работы, как правило, публикуются более интересные, но, тем не менее, наших соотечественников, которые так или иначе работают в этой

области, я цитировала. По поводу отсутствия раздела «Заключение» – опять же, он отсутствует намеренно, потому что «Выводы» представляют собой лист А4 убогим шрифтом, мне кажется, что дополнительное их обсуждение достаточно бессмысленно в плане того, что они и так исключительно подробно сформулированы, а обсуждение полученных результатов сформулировано выше, в результатах и обсуждении работы. Отсутствуют данные о характеристике золотых и ферригидритных наночастиц. Они отсутствуют опять же намеренно, поскольку синтез данных наночастиц – не моя заслуга, подробное описание синтеза золотых наночастиц можно найти в большом массиве литературы, по стандартному методу синтеза Туркевича, и периодически после синтеза мы просто проверяли, действительно ли они соответствуют требуемому размеру, в данном случае – 40 нанометров. Наночастицы ферригидрита были синтезированы в нашей лаборатории, по изначально придуманному методу синтеза Никитиным Максимом и очень подробно описанным в опубликованной работе. Тем не менее, после каждого синтеза, опять же, проверялся их размер, который соответствует описанному выше, чисто для проверки соответствия batch-to-batch, соответствия каждого стока предыдущему. По поводу планок погрешностей – во всех они представляют собой стандартное отклонение, видимо, где-то просто забыла указать. Почему осуществлялся забор крови мыши через восемь минут – потому что через восемь минут динамика поведения наночастиц в кровотоке мышей выходила на некое плато, то есть появлялось некое стационарное состояние. Понятно, что если бы мы брали раньше кровь, мы бы вносили гораздо более существенную погрешность, которая и так немаленькая у биологических объектов, если бы сильно дольше – скажем, через четыре часа, то все бы структуры уже совершенно вывелись и мы бы уже ничего не протектировали. То есть мы посчитали это время оптимальным для эффективной детекции и характеристики функционирования биокомпьютерных комплексов. У меня всё.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Всё, так всё. Мы созрели для общей дискуссии. Кто хотел бы поделиться соображениями по поводу мотивов голосования? Да, прошу.

**Д.б.н., Патрушев Л.И.:**

Дорогие коллеги, я представлял данную диссертацию к защите на нашем учёном совете и сегодня получил ещё раз большое удовольствие от доклада Виктории Олеговны и положительной частью – моё мнение полностью совпадает с мнением, как это ни странно, да, ведущей организации. То есть я хотел бы отметить те же самые три момента, которые там были отмечены. Ну первое – это разработка нового метода совершенно, да, высокочувствительного, который на самом деле не уступает иммуноферментному методу по своей чувствительности, но в то же время имеет целый ряд преимуществ, а именно, детекция наночастиц в непрозрачных средах. Второе – это использование лектинов, да. Эта идея давно витала в воздухе на самом деле. Вот я припоминаю, в середине 80-х годов, мы даже организовывали экспедицию в Уссурийскую тайгу, для того, чтобы найти новые лектины, которые можно было бы использовать для избирательной доставки против раковых клеток. Но нам не удалось тогда это реализовать. А в данном случае, соответственно, появилось новое поколение, молодые, талантливые, которые всё это сделали, прекрасно продемонстрировали, что это работает и, скорее всего, можно будет развивать дальше. Ну, естественно, молекулярная кибернетика, да, это то, чем завершалась данная работа. В данном случае всё в будущем, опять таки, показан путь, которым можно идти, результаты у энергичных людей не заставят себя ждать. Поэтому я хотел бы пожелать больших

успехов Виктории Олеговне и сказать, что буду, естественно голосовать «за» эту работу и призываю всех поддержать Викторию Олеговну в решительном деянии. Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо. Николай Владимирович.

**Д.х.н., Бовин Н.В.:**

Я позволю себе несколько вольную аналогию для тех, кто играет в преферанс, когда заказывается игра, то игрок считает не только те взятки, которые он получит от игры, но и те, которые он отдаст своим противникам. И второе даже важнее, чем первое. Если уйти от этой сомнительной аналогии, можно уйти к другой, всё-таки здесь речь идёт о молекулярной наноинженерии. Когда речь идёт об инженерных объектах, то всегда, без каких-либо исключений, оценивается не только то, какие бенефиты принесёт это инженерное сооружение и какое-то устройство, но и какие риски оно приносит и какие могут быть сложности. В данной работе я не увидел вот этой оценки рисков и сложностей. Наверно, может быть, ещё не время, но так как направление, судя по всему, будет развиваться дальше, то я хочу сделать пожелание на этот счёт. Почему? Потому что речь идёт, и это выделено даже в названии работы – многофункциональные комплексы. То есть речь идёт, во-первых, о применении *in vivo*, во-вторых, о многофункциональных комплексах. Чем это грозит? Все, кто занимается в какой-то степени фармацевтическими препаратами знает, что ничтожнейшее количество активных молекул доходит до аптеки. Главная причина заключается в том, что эти соединения вызывают побочные эффекты. Здесь речь идёт о чрезвычайно сложных конструкциях, повторю ещё раз, многофункциональных, это значит многокомпонентных. И по каждому из компонентов надо ожидать таких же проблем, которые возникают при разработке лекарственных средств. То есть, когда у нас многофункциональные системы, то, проблемы, связанные с побочными эффектами и с какими-то другими неприятностями, они, на мой взгляд, увеличиваются экспоненциально по мере увеличения компонентов данной системы. То есть мне хотелось бы пожелать, то есть, я желаю, чтобы перед тем, как эта работа продолжалась раньше, была проведена хорошая математическая проработка вот этих рисков и я не исключаю, что может быть такая ситуация, что вероятность того, что многофункциональный комплекс, содержащий пять или шесть компонентов, вероятность того, что он окажется нетоксичным и не будет вызывать побочных эффектов, вероятность этого будет единица, делённая на десять в пятнадцатой. Может быть, это не так, но это надо показать, хотя бы показать интервал, в котором ожидается устойчивость, стабильность и отсутствие неприятностей в данной системе. Я, кстати говоря, не видел никогда таких оценок и в литературе, хотя речь о многофункциональных комплексах идёт давно, но тем не менее, таких оценок нету или, по крайней мере, они мне не попадались на глаза, поэтому данная работа, мне кажется, что будет ещё и новой. И второе моё пожелание – это уже конкретно к диссертанту, отвечать на вопросы, то есть на прямо поставленные вопросы надо давать прямые ответы. Учёный тем отличается от политика, что он даёт ответы на вопросы, а не, извините за выражение, забалтывает эти вопросы, и если ответа нет, то надо честно сказать: «Я не знаю», или: «Мы не получили этих данных», но ответ всегда должен быть прямым. Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Голосовать-то как?

**Д.х.н., Бовин Н.В.:**

Да, конечно да.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Прошу.

**Д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.:**

Дорогие коллеги, на самом деле я очень благодарен Николаю Владимировичу, потому что опасался, что после двух выступающих в дискуссии уже всё будет сказано, все положительные отзывы даны. Я позволю себе не совсем согласиться с отзывом Николая Владимировича, потому что мне работа очень понравилась. Понравилась она прежде всего тем, что, в отличие от многих других кандидатских работ и, честно говоря, от большинства кандидатских работ, здесь есть интересные мысли, то есть вот с фундаментальной точки зрения, я считаю, что предложен новаторский подход, свежие идеи и представлены первые данные, которые позволяют, доказывают proof-of-concept, то что называется, то, что метод в принципе может работать. Да, много шероховатостей. Я тоже специально, несколько провокационные вопросы задавал, с тем, чтобы прошупать немножко, как соискатель будет реагировать, потому что есть над чем работать, много чего надо сделать, и доказать, и убедить людей, и, главное, технологически это всё обосновать и внедрить, но это задача уже следующая. Я считаю, что эта работа красивая уже поскольку она новая. Я предлагаю голосовать «за». Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо. Ну что, есть какие-нибудь альтернативные мнения? Александр Габирович, прошу. Неужели альтернативное?

**Ак. РАН Габиров А.Г.:**

Моё выступление будет корреспондировать всем четырём предыдущим ораторам. Значит, я должен сказать, первое – Николаю Владимировичу, дело в том, что Виктория Олеговна – физик, и, по-моему, приближается по отмеченной здесь мультидисциплинарности к химии и биологии. Так вот мы знаем, что в химии определённую устойчивость даёт ароматика, бензольное кольцо, а там принцип неопределённости очень хорошо действует, поэтому может быть она, работая в этом институте, взяла в свою философию ответов что-то от химии. Значит да, я должен сказать, мне неудобно говорить о первой диссертации по понятным вам причинам, но здесь есть некие, тем не менее для сравнения, как нулевую точку, я скажу: что мне понравилось в замечаниях Романа Гербертовича, по первой диссертации и, собственно, по второй, это вопрос начальных условий, начальные точки, потому что в выборе, как в первом случае, так и во втором, действительно, можно привести по разным траекториям, поэтому здесь это очень важный момент и замечательно, что Вы его понимаете в Ваших ответах на вопросы. Вот, мне очень приятно, что в нашем зале я вновь вижу Никитина, собственно, семью Никитиных, это Максима и Петра, Петра я знаю давно, они непосредственно соавторы Ваши, поэтому они тоже могут быть участниками, моральными и материальными, этого прекрасного события сегодня. Я хочу сказать, что эта диссертация, конечно исключительная, она, в общем, действительно ставит новые возможности в решении вопросов не только детекции, тераностики, но и многих других. И то, что может быть, не выбраны ещё все параметры, я думаю, поскольку здесь фиксировался вопрос «лего», то у Вас будет ещё много элементов конструкции, и во многих направлениях Вы можете разветвлять структуры. А теперь, к доверительным интервалам, в широком смысле слова. Конечно, каждая наука, начиная от политики, политологии, она имеет свои доверительные интервалы. Мы знаем анекдоты про дипломата, хорошего и плохого, когда он говорит, «да», «нет»; не булева логика, но, в общем, тоже очень похоже. Так вот, здесь, конечно, очень много, каждая область знаний, которая взята в эту работу, она будет требовать своих доверительных интервалов, и с какого момента вы врётё сами себе или общественности – это очень трудный



вопрос, но, тем не менее, значит, это очень важно, что Вы поставили этот вопрос и вот тех великих учёных, авторов, обладателей двух нобелевских, премий принципиальных по иммунологии, это Эрлиха, то, что Вы взяли в начало своего пути, так сказать, слайд-шоу и Йерне, Кёллера и Мильштейна, которые получали несколько за разное, но их так объединили, это свидетельствует о том, что, в общем-то от элайсы, что было революцией в применении моноклональных антител, Вы, в общем-то, сделали следующий путь. Я не говорю людям, особенно в этом зале, часто, так сказать, нобелевские премии, видятся, но, во всяком случае, может быть Вам удастся здорово развить это направление. Что же касается практически, это замечание Николая Владимировича, нет, собственно, это был вопрос в ходе защиты, и на его ответ Виктория Олеговна использовала случай инсулиновый, значит, вот, изменение уровня инсулина. Возможно, это хороший пример и часто используется в биологических системах, проблема, вот, инсулиновой резистентности. Но я Вам хочу сказать, что, конечно, здесь огромный путь нормативных документов и дай Бог, что Вам удастся при положительном итоге пройти его, потому что вот вопросы фармакокинетики и фармакодинамики здесь будут описываться очень сложно. Но Бог Вам в помощь, спасибо, я призываю голосовать положительно. Спасибо.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Спасибо. Есть ли ещё желающие, есть ли необходимость? Мне лично всё ясно. Ну если нет, то мы прекращаем дискуссию и я даю слово диссертанту для заключения, в качестве последнего выступление сегодня.

**Шипунова В.О.:**

На самом деле я очень хочу поблагодарить не только за похвалу, но и за критику в адрес данной работы, мы постараемся учесть все высказанные комментарии при выборе направления дальнейших исследований, вот, а также я хочу выразить сердечную признательность моему научному руководителю, Сергею Михайловичу Дееву и человеку, внесшему не меньший, а, наверно, равный вклад в данную работу – Никитину Максиму, которые оказывали неоценимую поддержку и помощь на протяжении всей работы. Также я хочу выразить огромную признательность Петру Ивановичу Никитину и Ирине Львовне за живое обсуждение работ и помощь в написании статей, а также всему дружному коллективу лаборатории молекулярной иммунологии, в частности, Екатерине Николаевне Лебедеенко, Стрёмовскому Олегу, Прошкиной Гале, Мироновой Кристине, Зелепукину Ване, Оле Шиловой, Агаевой Улькер, Кате Сусловой, Здобновой Тане и другим сотрудникам, я их сейчас не буду всех перечислять, их очень много, которые создавали очень дружественную рабочую атмосферу и всегда помогали и поддерживали. Также я хочу выразить признательность коллективам двух других лабораторий – коллективу лаборатории нанобиотехнологий МФТИ и коллективу лаборатории института общей физики, также за создание комфортной атмосферы и поддержку на всех этапах работы. Также я хочу сказать большое спасибо, огромное спасибо Татьяне Владимировне Овчинниковой и Юлии Рудольфовне Савельевой, которую я вот не вижу сегодня, но которым я просто безмерно благодарна за помощь, и, опять же, с четвёртого курса и по сей день Вы очень сильно мне помогли и я очень Вам признательна. Спасибо большое.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Мы в принципе готовы голосовать, я только хочу задать вопрос членам диссертационного совета. Предварительно, есть ли замечания по поводу проекта заключения поданной диссертации? Традиционно, есть.

*(Происходит обсуждение проекта заключения).*

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Есть ещё замечания? Если нет, тогда я объявляю перерыв на голосование.

*(Проводится голосование).*

**Уч. секретарь, д.ф.-м.н., Олейников В.А.:**

Защита Шипуновой Виктории Олеговны. Отработала счётная комиссия, соответственно. Присутствовало на заседании 27 членов совета, роздано – 27, оказалось 27, «за» – 26, «против» – нет, «не действительный» – 1.

**Председатель, ак. РАН Иванов В.Т.:**

Прошу утвердить итоги голосования. Значит, спасибо.

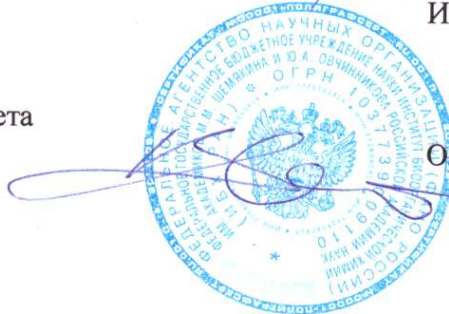
*(Проходит голосование по проекту заключения. Заключение принято единогласно).*

Ну что, поздравим диссертантов с блестящей защитой.

Председатель диссертационного совета  
Академик РАН

Иванов Вадим Тихонович

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
Д.ф.-м.н.



Олейников Владимир Александрович