

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.101.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА
ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ
ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 27 июня 2023 года, протокол № 8

О присуждении Кочевалиной Марине Юрьевне,
гражданке Российской Федерации,
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изменения запаха индивида, связанные с развитием перевитой гепатокарциномы» по специальностям 1.5.8 – математическая биология и биоинформатика, 1.5.5 – физиология человека и животных, принята к защите 27 июня 2023 года, протокол № 8, диссертационным советом 24.1.101.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1, приказ о создании № 978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель **Кочевалина Марина Юрьевна**, гражданка РФ, 1980 года рождения, в 2004 году окончила биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности «микробиология». В период подготовки диссертации Кочевалина Марина Юрьевна работала в должности и.о. м.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института

проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (2015 – по н.в.).

Диссертация выполнена в лаборатории обработки сенсорной информации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича (ИППИ РАН).

Научный руководитель – Родионова Елена Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории обработки сенсорной информации **Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук.**

Официальные оппоненты:

Александрова Антонина Юрьевна, гражданка РФ, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов канцерогенеза в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Бонарцев Антон Павлович, гражданин РФ, доктор биологических наук, доцент кафедры Биотехнологии МГУ биологического факультета имени М.В. Ломоносова.

Выбор официальных оппонентов обосновывается соответствием их научных интересов профилю рассматриваемой диссертации, высокой теоретической и профессиональной квалификацией, наличием научных работ по тематике исследования, в том числе опубликованных в течение последних 5 лет.

Ведущие оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию (см. ниже).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук. Выбор ведущей организации аргументирован соответствием научных трудов сотрудников направлению

диссертационного исследования, наличием публикаций по тематике исследования, что подтверждает их способность определить научную и практическую ценность представленной диссертационной работы.

Ведущая организация дала положительное заключение, подписанное доктором биологических наук Поповым Владимиром Владимировичем, главным научным сотрудником, заведующим лабораторией «Сенсорных систем позвоночных» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук. В заключении содержится **ряд замечаний:**

1. В разделе 3.1. «Изменения перевитой ткани опухоли и здоровой ткани печени» гистологические изменения, происходящие по дням развития опухоли, подробно описаны в таблице, однако было бы значительно нагляднее проиллюстрировать несколькими фотографиями изменения, происходящие в тканях животного.
2. В разделе 3.2.4. «Влияние возраста модельных мышей на спектр летучих органических соединений» автор сообщает, что «в каждую возрастную группу попало не менее 550 самцов BDF контрольной группы и не менее 100 больных самцов». Не совсем понятно, почему автор точно не сообщает размеры групп экспериментальных животных.
3. В разделе 3.3.2. «Сравнение образцов больных животных и мышей с разными контрольными инъекциями» при сравнении количества реакций собак при определении образцов мочи мышей с гепатокарциномой на фоне контрольных образцов мочи мышей после инъекции физиологического раствора ничего не сказано о достоверности различий количества реакций собак.

Несмотря на замечания, **в отзыве содержится высокая оценка научного уровня диссертационной работы и отмечено, что «Все перечисленные замечания не подвергают сомнению достоверность полученных результатов**

и обоснованность выводов, сделанных в диссертации, и не снижают научную значимость работы». В заключении отзыва указано, что «Диссертационная работа Кочевалиной Марины Юрьевны на тему «Изменения запаха индивида, связанные с развитием перерожденной гепатокарциномы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалифицированной работой. Диссертационная работа Кочевалиной Марины полностью отвечает критериям пунктов 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискании ученой степени кандидата наук, а автор диссертации, Кочевалина Марина Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.8 – математическая биология и биоинформатика, 1.5.5 – физиология человека и животных».

Соискатель имеет 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК. Результаты исследования прошли апробацию на научно-практических конференциях, опубликовано 8 тезисов по теме диссертации в материалах российских и международных конференций.

Статьи по теме диссертации:

1. Родионова Е. И., Кочевалина М. Ю., Котенкова Е. В., Морозова О. В., Когунь Г. А., Батаева Е. Л. и Амбарян А. В. Распознавание животными-макросматиками летучих органических веществ, связанных с развитием гепатокарциномы: подходы к поиску маркеров онкологических заболеваний // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2015. – № 3. – С. 293–301. doi: [10.7868/S0002332915030108](https://doi.org/10.7868/S0002332915030108)
2. Кочевалина М. Ю., Трунов В. Г., Морозова О. В., Родионова Е. И. Изменение запаха мочи мышей в динамике образования трансплантированной опухоли гепатокарциномы H33 // Бюллетень биологии. – 2020. – № 47 (5). – С. 506–513.

doi: [10.31857/S0002332920050057](https://doi.org/10.31857/S0002332920050057)

3. Kochevalina M.Y., Bukharina A.B., Trunov V.G., Pento A.V., Simanovsky Ya. O., Nikiforov S.M. & Rodionova E. Changes in the urine volatile metabolome throughout growth of transplanted hepatocarcinoma // Sci. Rep. – 2022. – № 12(1). – P. 7774. doi: 10.1038/s41598022118180

Вклад диссертанта в опубликованные работы по теме диссертации состоит в участии в постановке задач, планировании исследований, теоретической разработке и практической реализации подходов к анализу данных, обработке и анализе данных. В двух из трех журнальных публикаций диссертант является первым автором.

Полученные автором результаты и разработанные подходы к анализу данных могут служить основой для проведения последующих исследований в области анализа летучих органических соединений, поиска и оценки значимости факторов, влияющих на изменение запаха индивида.

На диссертацию поступили положительные отзывы, в том числе 3 отзыва на автореферат:

В отзыве оппонента Александровой Антонины Юрьевны, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории механизмов канцерогенеза в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, давшей работе в целом высокую оценку и рекомендовавшей диссертацию к защите, отмечены следующие замечания:

1. Основным замечанием является отсутствие фотографий первичных результатов по изменению гистологии в месте перевивки опухолевого материала и контрольной ткани печени. Это очень важный и интересный момент и при представлении материала просто описаний гистологических изменений не достаточно. Тем более эти результаты вынесены в отдельный вывод.

2. На графике изменения массы опухоли в первые дни после перевивки практически не видно уменьшения массы (она уже в день 1 близка к 0). Как измеряли массу опухолевой ткани в первые дни после перевивки?
3. Неудачная формулировка 5 вывода: были получены принципиально новые результаты не «о возрасте модельного животного и количестве полученных им травм, описанные выше», а о том, что эти факторы влияют на изменение спектра летучих компонентов».

Однако в **отзыве отмечено**, что «замечания не влияют на общий уровень представленной диссертации и не умаляют ее достоинств». **В заключении отзыва указано, что** «Диссертационная работа Кочевалиной Марины Юрьевны является цельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение ряда задач, имеющих большое практическое и теоретическое значение для медицины, экспериментальной и молекулярной онкологии, физиологии человека и животных. Создана специализированная реляционная база данных, позволяющая анализировать факторы, потенциально влияющие на результат экспериментов. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, соответствует всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует специальностям 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика и 1.5.5. Физиология человека и животных. Диссертационная работа Кочевалиной Марины полностью отвечает критериям пунктов 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискании ученой степени кандидата наук, а автор диссертации, Кочевалина Марина Юрьевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени».

В отзыве **Бонарцева Антона Павловича**, доктора биологических наук, доцента кафедры Биотехнологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, в целом дана высокая оценка работе, но имеется ряд замечаний:

1. В диссертационной работе отсутствует сравнение полученных на животных-сенсорах данных с результатами физико-химического анализа летучих соединений в тех же образцах мочи, хотя такие данные приведены в статье, где соискатель является первым автором.
2. Имеются также замечания по оформлению работы. Лучше все-таки в тексте диссертационной работы в оглавлениях рисунков и таблиц не использовать сокращения «Рис.» и «Таб.», а писать полностью «Рисунок» и «Таблица». График на рисунке 27 по своему графическому оформлению отличается от других графиков.

В отзыве указано, что отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, описанные выше. Результаты оригинальны, обладают научной новизной и практически значимы, демонстрируют вклад автора в области медицины и физиологии, а также обработки данных и информации, подтверждают его понимание практической целесообразности изучения влияния заболевания на запах индивида. Это характеризует соискателя как полностью сложившегося исследователя, умеющего самостоятельно ставить и решать сложные междисциплинарные задачи.

В заключении отзыва указано, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют большое теоретическое и прикладное значение для таких научных областей как биология, медицина и математическая обработка данных. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, соответствует всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует специальностям 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика и 1.5.5 – Физиология человека и животных. Диссертационная работа Кочевалиной Марины полностью отвечает критериям пунктов 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ, предъявляемым к

диссертациям на соискании ученой степени кандидата наук, а автор диссертации, Кочевалина Марина Юрьевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени».

В отзыве на автореферат Бородкова Алексея Сергеевича, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории инструментальных методов и органических реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук, **дана высокая оценка работе, но присутствует пожелание:**

«было бы интересно дополнительно сравнить изменение паттерна запаха после удаления опухоли».

В заключении отзыва указано, что работа является полноценным завершённым исследованием, и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кочевалина Марина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика и 1.5.5. Физиология человека и животных.

В отзыве на автореферат Попова Владимира Сергеевича, кандидата биологических наук, заведующего лабораторией трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, в целом дана высокая оценка работе, **но имеется ряд вопросов:**

1. В подписях к рисункам, как правило, указана достоверность различий, из самих рисунков можно понять разброс, но объем выборки, к сожалению, остается загадкой, что затрудняет оценить основательность интерпретации представленных результатов.
2. В представленной работе последовательно проверяется (и обнаруживается) достоверность различий запахов между животными, с

разными повреждениями: одной или несколькими инъекциями, подсаженной тканью печени, перевитой опухолью и, наконец, просто возрастными. Достаточно ли оснований для того, чтобы интерпретировать эти различия, как подтверждение специфических запаховых меток перечисленных состояний? Ведь все они характеризуются нарушением благополучия животного, причем в разной степени. Не измеряем ли мы в данном случае просто неспецифическую степень отклонения состояния организма от нормы? Данные, приведенные в работе (сравнение запаха возрастных и больных мышей) косвенно подтверждают это предположение.

В отзыве говорится, что автор обоснованно применяет в работе классические методические подходы, скомпоновав их в оригинальный дизайн, собственные результаты снабжены адекватным статистическим анализом и в должной степени проинтерпретированы, проведен критический анализ результатов работ других ученых. Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кочевалина Марина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика и 1.5.5. Физиология человека и животных.

В отзыве на автореферат Хоробрых Татьяны Витальевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры хирургии №2 им. Г.И. Лукомского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) дана высокая оценка работе. В отзыве говорится, что достоинством диссертации является применение в работе широкого спектра методов исследования. Предложенные исследовательские методики, а также дизайн

эксперимента позволили соискателю получить результаты, обладающие высокой научной ценностью. Кроме того, в отзыве указано, что «Автореферат выполнен на высоком профессиональном и техническом уровне». Квалификационная работа «Изменения запаха индивида, связанные с развитием перевитой гепатокарциномы» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Ее автор, Кочевалина Марина Юрьевна, несомненно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, 1.5.5.-физиология человека и животных.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые показано, что перевитая гепатокарцинома меняет запах индивида таким образом, что животные-сенсоры отличают запах выделений больных мышей от запаха выделений интактных мышей, от запаха выделений мышей с травмой (инъекция физиологического раствора) и от запаха выделений мышей с перевитой тканью печени, перевивка которой вызывает воспаление и иммунный ответ;

впервые при сопоставлении данных экспериментов с животными-сенсорами и результатов исследования параметров перевитой опухолевой ткани **показано,** что комплекс летучих соединений меняется от стадии к стадии развития опухоли, и животные-биосенсоры различают эти изменения;

впервые при использовании разработанной специализированной база данных **показано влияние** на комплекс летучие соединения большого количества факторов, не связанных с развитием опухоли;

впервые получены свидетельства, что возраст и физическая травма оказывают влияние на запах выделений здорового животного, увеличивая его сходство с запахом выделений животных с перевитой гепатокарциномой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что оно вносит вклад в понимание принципов формирования специфического

паттерна летучих соединений в выделениях больных животных. Результаты, представленные в работе, позволяют заключить, что использование животных-макросматиков в сочетании с регулируемой моделью развития опухоли весьма перспективно и может быть полезным для поиска маркеров злокачественного роста.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты, полученные автором в экспериментах с животными-макросматиками, показали, что они способны определять как весь спектр летучих соединений, сопутствующих болезни, так и незначительные изменения этого спектра при ее течении. В качестве перспективы можно будет сопоставлять результаты разработанных экспериментальных протоколов с полученными с помощью современных аналитических методов спектрами летучих соединений, что позволит предположить, какие метаболические пути ответственны за изменения запаха и диагностический потенциал спектров летучих соединений. Исследования состава летучих соединений на ранних стадиях развития опухоли полезны для поиска ранних диагностических маркеров злокачественного роста, а также могут выявить механизмы, лежащие в основе изменений спектра летучих соединений в ходе злокачественного роста.

Свидетельства достоверности результатов исследования:

- теория построена на основе известных и проверяемых данных и фактах, репрезентативной базе источников, согласуется с публикациями по теме диссертации и смежным отраслям;
- в экспериментальных исследованиях применена совокупность процедур, реализованных в течение 5 лет, объединяющих результаты количественных и качественных измерений;
- установлено качественное и количественное совпадение полученных автором результатов с известными теоретическими и экспериментальными

данными, что подтверждает адекватность разработанных расчётных методик и алгоритмов;

- теоретические выводы и доказанные положения построены на известных, проверяемых данных и фактах и согласуются с результатами аналогичных исследований по теме диссертации и смежным отраслям науки

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном планировании исследований, участии в постановке задач, теоретической разработке и практической реализации подходов к анализу данных, обработке и анализу данных, а также в написании статей. В диссертации решены задачи, имеющие значение для развития исследований в области изучения изменения запаха индивида и формирования паттерна летучих соединений в ходе модельного злокачественного роста у животных. По своему содержанию диссертация отвечает паспортам специальностей 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика (пп. 5, 10, 11) и 1.5.5 – физиология человека и животных (пп. 7, 8, 12).

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация представляет собой завершённое научное исследование. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискании ученой степени кандидата биологических наук.

На заседании 27 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Кочевалиной Марине Юрьевне ученую степень кандидата биологических наук по специальностям **1.5.8 – математическая биология, биоинформатика), 1.5.5 – физиология человека и животных.**

При проведении тайного голосования диссертационного совета в количестве 24 человек, в т.ч. 3 привлеченных специалиста, из 17 человек,

присутствовавших на заседании, из них 12 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации, в т.ч. 3 привлеченных специалиста, проголосовали за -16, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель

диссертационного совета 24.1.101.01

д.б.н., профессор

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.101.01

д.б.н.

27 июня 2023 г.



М.С. Гельфанд

О.В. Казенников