

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по диссертации Голевой Т.Н. «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток дрожжей», защищенной на заседании Диссертационного Совета 24.1.233.01 на степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (по материалам Аттестационного дела 28/130 26.06.2023).

решение диссертационного совета 24.1.172.01 от 28 декабря 2023 г. № 13

В соответствии с письмом Минобрнауки России от 30.10. 2023 г. № МН-3/9839 Диссертационным советом 24.1.172.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» создана Комиссия в составе членов Совета: д.б.н. Жданова Д.Д., д.б.н., профессора Шумянцевой В.В., д.б.н., профессора РАН Згоды В.Г. для рассмотрения материалов Аттестационного дела 28/130 26.06.2023 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия» Голевой Татьяны Николаевны на тему «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток дрожжей». Научный руководитель - доктор биологических наук, профессор Звягильская Рената Александровна.

Рассматриваемая диссертационная работа была представлена в Диссертационный Совет 24.1.233.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН) и принята к защите 24 марта 2023 г. Текст объявления о предстоящей защите вместе с авторефератом были размещены на сайте ВАК РФ (<https://vak.minobrnauki.gov.ru/advert/100077354>) и на официальном сайте ФИЦ Биотехнологии РАН (https://www.fbras.ru/materialyi-k-zashhite-dissertatsii_goleva-t-n.html).

В качестве ведущей организации Диссертационный Совет 24.1.233.01 вполне обоснованно определил ФГБУН Институт физиологии растений им.

К.А. Тимирязева РАН, а официальными оппонентами на защиту этой диссертации были приглашены известные ученые: доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Миронова Галина Дмитриевна (заведующая лабораторией митохондриального транспорта ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино), доктор биологических наук Кулаковская Татьяна Валентиновна, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина РАН. Соответствующие положительные отзывы о работе имеются в материалах Аттестационного дела 28/130 26.06.2023.

В требуемый срок (21 апреля 2023 г) был разослан автореферат диссертационной работы Т.Н. Голевой, на который прислали отзывы 3 специалиста нашей страны в соответствующих областях биохимии. Все присланные отзывы, имеющиеся в материалах Аттестационного дела 28/130 26.06.2023, положительные.

Публичная защита кандидатской диссертации Т.Н. Голевой в Диссертационном Совете 24.1.233.01 состоялась 8 июня 2023 г. На заседании присутствовало 20 членов Совета из 26, включая 12 по специальности защищаемой диссертации. В ходе заседания с докладом о своей работе выступила Голева Т.Н.. По ходу защиты члены Совета задали диссертанту вопросы, на которые Т.Н. Голева дала свои ответы. Далее, на заседании выступил научный руководитель диссертационной работы, д.б.н., проф. Р.А. Звягильская, которая положительно охарактеризовала диссертанта как молодого ученого, трудолюбивого и старательного.

Обсуждение представленной работы началось с выступления Ученого секретаря Совета, который зачитал заключение организации, где выполнялась работа и отзыв ведущей организации, который был подготовлен д.б.н., А.Г. Шугаевым, заведующим лабораторией дыхания растений и механизмов его

регуляции и утвержден чл.-корр. РАН Д.А. Лосем, директором ФГБУН Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН.

Затем Ученый секретарь Совета представил сведения обо всех отзывах, поступивших на реферат диссертации Т.Н. Голевой, особо обратив внимание собравшихся на один, в котором имелись замечания. Эти замечания были зачитаны полностью. По всем замечаниям, имевшимся в отзыве ведущего учреждения и отзывах на автореферат, диссертантом даны достаточно полные и убедительные ответы.

Далее, Ученый секретарь Совета зачитал отзыв, отсутствующего на заседании официального оппонента (д.б.н., проф. заслуженного деятеля науки РФ Г.Д. Мироновой), затем выступил с отзывом о работе Голевой Т.Н. второй официальный оппонент (д.б.н. Т.В. Кулаковская). По всем замечаниям, имевшимся в отзывах, Голева Т.Н. дала мотивированные ответы, которые удовлетворили присутствовавшего официального оппонента.

В дискуссии на заседании Совета выступили д.б.н. М.О. Агафонов и проф., д.б.н. С.С. Шишкин: их выступления содержали положительные оценки диссертации, отмечался комплексный подход к исследованию, также указывалось, что работа отвечает требованиям, предъявляемым к диссертации, и автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата наук.

Надо отметить, что в отзывах работа Голевой Т.Н. квалифицировалась как завершённая научно-квалификационная работа, характеризующаяся актуальностью рассматриваемых вопросов, новизной, достоверностью, обоснованностью научных положений, научно-практической значимостью полученных результатов, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, изложенным в пункте 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ (от 24 сентября 2013 г. N 842 с последующими изменениями).

После заключительного слова Голевой Т.Н. было проведено тайное голосование по вопросу о присуждении диссертанту ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия». В результате 20 членов Совета, т.е. все присутствующие на заседании члены Совета, проголосовали «за».

Результаты голосования и заключение Совета о присуждении Голевой Т.Н. ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия» были утверждены членами Совета единогласно.

Таким образом, анализ представленных материалов дает основание считать, что вся процедура защиты диссертации Т.Н. Голевой полностью прошла в соответствии с регламентом.

Диссертационная работа посвящена изучению взаимосвязи между функциональным состоянием митохондрий и действием активных форм кислорода (АФК). Значимость этой тематики продиктована тем, что все большее количество исследований указывает на повышенную генерацию внутриклеточных АФК, приводящую к окислительному стрессу, как причину возникновения и/или развития ряда социально значимых заболеваний (рак, саркопения, диабет 2-го типа, атрофия эпителия тимуса, нейродегенеративные и другие патологии). В работе изучено действие вновь синтезированных митохондриально-направленных, т.е. транспортирующихся преимущественно в митохондрии и накапливающихся в них антиоксидантов и прооксидантов на выделенные митохондрии печени крысы и клетки дрожжей, проведено сравнение с ранее синтезированными и изученными веществами сходной природы.

Автором исследованы свойства нового митохондриально-направленного антиоксиданта SkQThy (10-(2-изопропил-5-метил-1,4-бензо хинолил-6)-децилтрифенилфосфоний - конъюгат тимохинона и трифенилфосфония), показана его эффективность в низких (наномолярных) концентрациях

предотвращать индуцированный окислительный стресс, вызванную им гибель дрожжевых клеток и фрагментацию митохондрий, более того – восстанавливать нормальную митохондриальную сеть (ретикулум). Исследованы свойства нового митохондриально-направленного прооксиданта SkQN (10-(1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-децилтрифенилфосфоний – конъюгат нафтохинона и трифенилфосфония, показана его большая эффективность по сравнению с ранее исследованным митохондриально-направленным прооксидантом MitoK3 (10-(3-метил-1,4-диокси-1,4-дигидронафталин-2-ил)-децилтрифенилфосфоний-конъюгат витамина К и трифенилфосфония).

При использовании мутантов *Saccharomyces cerevisiae* с делециями или сверхэкспрессией генов, кодирующих основные белки, участвующих в митофагии, доказана необходимость митофагии в устойчивости к окислительному стрессу. Впервые с помощью метода time lapse микроскопии прослежена динамика развития окислительного стресса в дрожжевых клетках, начинающегося с его возникновения в митохондриях, затем захватывающего всю клетку (генерализованный окислительный стресс). При этом фрагментация митохондрий запускалась митохондриальными активными формами кислорода и предшествовала генерализованному окислительному стрессу. Поскольку, по литературным данным, фрагментация митохондрий является маркером самых ранних стадий развития ряда нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, предотвращение фрагментации митохондрий с применением эффективных митохондриально-направленных антиоксидантов может быть перспективной стратегией в борьбе с нейродегенеративными, возможно, и другими заболеваниями, связанными с окислительным стрессом. Показано, что митохондриально-направленный антиоксидант SkQThy является наиболее эффективным и перспективным из всех до сих пор исследованных митохондриально-направленных антиоксидантов, действуя в более низких концентрациях и не проявляя прооксидантного действия при увеличении концентрации в определенном диапазоне.

Изучены свойства вновь синтезированного митохондриально-направленного прооксиданта SkQN, показана его высокая эффективность как прооксиданта, приводящая к гибели клеток. Указана важность данного свойства, в связи с увеличивающимся числом работ о необходимости на 3-4 стадиях развития опухоли использования прооксидантов для запуска запрограммированной клеточной гибели по пути апоптоза.

Таким образом, совокупность результатов диссертационной работы Голевой Т.Н. удовлетворяет четырем важным критериям оценки значимости научно-квалификационных работ на соискание степени кандидата наук – актуальность, высокий методический уровень, новизна, научно-практическая значимость.

Небольшим недостатком научного содержания работы является недопустимая формулировка, присутствующая в выводе №2 «SkQN может быть рекомендован в качестве терапевтического препарата для борьбы с некоторыми видами рака». Речь может идти лишь о том, что данный препарат может быть перспективным для дальнейших исследований и разработки в качестве потенциального противоопухолевого материала. Вторым, более важным, замечанием является несоответствие формулировок цели работы, задач работы и научной новизны в тексте диссертации и автореферата.

Цель работы текста автореферата по смыслу полностью отражает текст диссертации. Текст автореферата более подробно раскрывает планируемые подходы (применение анти- и прооксидантов) для достижения цели, но без указания модельных видов дрожжей.

Первая задача в тексте диссертации в автореферате не отображена. Однако решение данной задачи приведено в главе 1, в которой предложены дрожжевые модели для исследования динамики митохондрий. Первая задача автореферата по смыслу изложена во второй задаче диссертации с указанием конкретных модельных видов дрожжей и активных веществ. Вторая и третья задача текста автореферата по смыслу суммированы в третьей задаче диссертации, с указанием модельных видов дрожжей.

Формулировки научной новизны в тексте диссертации и автореферата также не несут смысловых отличий. Их содержательные части полностью соответствуют друг другу.

Необходимо отметить, что все поставленные задачи в работе были решены, а цель достигнута.

Таким образом, различия формулировок цели работы, задач работы и научной новизны текста диссертации и автореферата они не несут принципиальных различий по содержанию и соответствуют положениям, выносимым на защиту и выводам.

Недостатки, имеющиеся в диссертационной работе Голевой Т.Н., были указаны автору в отзыве ведущего научного учреждения и в отзывах официальных оппонентов. Отдельные вопросы и пожелания высказывались также выступавшими в дискуссии во время защиты. При этом ответы соискателя на вопросы и замечания следует расценивать как достаточно мотивированные. Таким образом, члены Совета, выслушав различные мнения о работе, включая критические замечания, имели возможность вполне объективно сделать свой выбор перед голосованием.

Список публикаций в достаточной мере охватывает содержание диссертационной работы. По теме работы опубликовано 6 статей, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий ВАК РФ, 5 из которых в зарубежных журналах. Все статьи опубликованы в профильных журналах входят в 1-3 квартили по Web of Science (Биохимия, Mitochondrion, Analytical Biochemistry, Antioxidants, Biochim Biophys Acta Bioenerg, Oxidative Medicine and Cellular Longevity), их суммарный импакт-фактор - 21,4, а сами работы уже активно цитируются в научной литературе – суммарное цитирование работ - 78 на декабрь 2023.

В целом, по итогам рассмотрения материалов Аттестационного дела № 28/130 26.06.2023 о защите диссертации на ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия» Голевой Т.Н. на тему «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток

дрожжей» комиссия считает возможным присоединиться к решению Диссертационного Совета 24.1.233.01 о присуждении диссертанту искомой ученой степени, и особо отметит, что оно было принято единогласно. Данное решение было предложено и в отзыве профильного ведущего научного учреждения, и в отзывах двух официальных оппонентов, а также в выступлениях двух докторов наук в ходе защиты. Кроме того, положительные оценки работы, как соответствующей требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по биохимии, были даны в отзывах на автореферат, присланных специалистами-биохимиками. В рассматриваемых материалах Аттестационного дела отсутствуют отрицательные заключения о данной работе – их нет ни в приведенных отзывах, ни в выступлениях.

При проведении тайного голосования диссертационный совет 24.1.172.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» в составе 16 человек из них 15 докторов наук (10 докторов биологических наук по специальности рассматриваемой диссертации), участвующих в заседании, из 23 человек входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 16, против присуждения ученой степени - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Общее заключение: Согласиться с решением диссертационного совета 24.1.233.01 о присуждении Голевой Татьяне Николаевне ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия».

Зам. председателя
Диссертационного совета 24.1.172.01
д.б.н., профессор

Ученый секретарь Совета
к.х.н.

28 декабря 2023 г.



А.Е. Медведев

Е.А. Карпова