

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.003.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА», ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26 октября 2023 г. № 15

О присуждении Абдуллаеву Серажутдину Абдуллаевичу, гражданину России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация: «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология принята к защите 11.07.2023 г. (Протокол заседания № 8) диссертационным советом 68.1.003.01 (Д 462.001.04), созданном на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (123098, г. Москва, ул. Живописная, 46; приказ №502/нк от 24.05.2017 г.).

Абдуллаев С.А. 16.02.1983 года рождения, в 2008 г. окончил Государственное образовательное учреждение высшего и профессионального образования Пущинский государственный университет с присуждением степени «Магистра биологии» по направлению «Биология».

В 2010 г. Абдуллаеву С.А. присуждена ученая степень кандидата биологических наук по итогам защиты диссертации в диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

В период подготовки диссертации с 2006 г. Абдуллаев С.А. работал в Лаборатории радиационной молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника. С 2022 г. заведующий лабораторией «Молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов» Отдела «Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины»

Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» по настоящее время.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании секции №1 Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» с привлечением специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (Протокол № 1 от 25.01.2023 г.).

Диссертационная работа выполнена на базе Отдела Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России и Лаборатории радиационной молекулярной биологии Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Кандидатские экзамены сданы.

Все разделы диссертации являются несекретными.

Научные консультанты:

Осипов Андреян Николаевич - доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий отделом «Экспериментальной радиобиологии и радиационной медицины» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва;

Газиев Ажуб Ибрагимович - доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории радиационной молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино.

Материалы диссертации опубликованы в 55 печатных работ, из которых – 18 статей в журналах, рекомендуемых ВАК (11 статей в иностранных журналах, включенных в международные базы цитирования и 7 в российских журналах, включенных в международные базы цитирования, а также в перечень рецензируемых печатных изданий ВАК Минобрнауки, категории К-1, К-2, RSCI) и 37 работ – в материалах российских и международных конференций, съездов и симпозиумов.

Официальные оппоненты:

1. **Рубанович Александр Владимирович** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией экологической генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва;

2. **Васильев Станислав Анатольевич** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории инструментальной геномики Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск;

3. **Шарапов Марс Галиевич** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории механизмов редокс-регуляции клеточных процессов ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино.

Дали положительные отзывы на диссертацию

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины, г. Озёрск – в своем **положительном отзыве**, утвержденном директором ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины», доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки Аклеевым Александром Васильевичем, подписан, заведующей лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» кандидатом биологических наук Евгенией Андреевной Блиновой, указала, что диссертационная работа Абдуллаева С.А. на тему «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы возникновения повреждений и восстановления mtДНК и яДНК в различающихся по радиочувствительности тканях организма при однократном облучении в разные пострадиационные периоды. Полученные результаты можно квалифицировать, как научное достижение в области молекулярной радиобиологии, которые имеют важное значение для разработки неинвазивных биомаркеров ответа организма на облучение и эффективности противолучевых средств.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к докторским диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Абдуллаев С.А., достоин присуждения ей ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Соискатель имеет 55 опубликованных работ (РИНЦ), в том числе по теме докторской работы - 55, из которых – 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК (11 статей в иностранных журналах, включенных в международные базы цитирования и 7 в российских журналах, включенных в международные базы цитирования, а также в перечень рецензируемых печатных изданий ВАК Минобрнауки, категории К-1, К-2, RSCI) и 37 работ – в материалах российских и международных конференций, съездов и симпозиумов.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. **Абдуллаев, С.А.** Мутантные копии митохондриальной ДНК в тканях и в плазме мышей, подвергнутых воздействию рентгеновским излучением / С.А. Абдуллаев, Е.С. Анищенко, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т.50. – №3. – С. 318 – 328. (Scopus, K-2), участие в публикации – 85%.
2. Стрелкова, И.Ю. Доля мутантной внеклеточной митохондриальной ДНК повышается у больных раком легких после радиотерапии / И.Ю. Стрелкова, С.А. **Абдуллаев**, Г.П. Снигирева, В.Г. Безлепкин, А.И. Газиев // Биомедицинская химия. – 2010. – Т.56. – №4. – С. 517 – 525. (Scopus, WoS, RSCI), участие в публикации – 70%.
3. **Абдуллаев, С.А.** Экспериментальное выявление интеграции mtДНК в ядерном геноме, индуцированной ионизирующей радиацией / С.А. Абдуллаев, Л.А. Фоменко, Е.А. Кузнецова, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т.53. – №4. – С. 380 – 388. (Scopus, K-2), участие в публикации – 80%.
4. **Abdullaev, S.A.** Experimental detection of mitochondrial DNA insertions in nuclear genome of chicken embryos developed from X-ray irradiated eggs / S.A.

Abdullaev, A.I. Gaziev // Journal of Genetics and Genome Research. – 2014. 1:008, (ClinMed) участие в публикации – 80%.

5. Gaziev, A.I. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age / A.I. Gaziev, **S. Abdullaev**, A. Podlutsky // Biogerontology. – 2014. – V. 15. – P. 417 – 438. (Scopus, WoS), участие в публикации – 50%.

6. **Abdullaev, S.A.** Cell-free DNA in the urine of rats exposed to ionizing radiation / S.A. Abdullaev, G.M. Minkabirova, V.G. Bezlepkin, A.I. Gaziev // Radiation and Environmental Biophysics. – 2015. – V. 54. – P. 297-304. (Scopus, WoS), участие в публикации – 85%.

7. Gaziev, A. X-rays and metformin cause increased urinary excretion of cell-free nuclear and mitochondrial DNA in aged rats / A. Gaziev, **S. Abdullaev**, G. Minkabirova, K. Kamenskikh // Journal of Circulating Biomarkers. – 2016. – V. 3. P. 1 – 8. (Scopus), участие в публикации – 75%.

8. Минкабирова, Г.М. Уровень внеклеточной ядерной и митохондриальной ДНК в моче старых крыс резко возрастает после рентгеновского облучения и введения метформина / Г.М. Минкабирова, **С.А. Абдуллаев**, К.А. Каменских, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2017. – Т.57. – №5. – С. 486 – 494. (Scopus, K-2), участие в публикации – 85%.

9. **Abdullaev, S.A.** Metformin prolongs survival rate in mice and causes increased urinary excretion of cell-free DNA in X-irradiated rats / S. Abdullaev, G. Minkabirova, E. Karmanova, V. Bruskov, A. Gaziev // Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2018. – V. 831. – P. 13 – 18. (Scopus, WoS), участие в публикации – 85%.

10. Karmanova, E.E. Antioxidant and genoprotective properties of the antidiabetic drug metformin under X-ray irradiation / E.E. Karmanova, **S.A. Abdullaev**, V.E. Ivanov, G.M. Minkabirova, V.I. Bruskov // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. – 2019. – V. 487. 012023. (Scopus, WoS), участие в публикации – 50%.

11. Минкабирова, Г.М. Увеличение содержания внеклеточной ядерной и митохондриальной ДНК в моче крыс после рентгеновского облучения или введения блеомицина / Г.М. Минкабирова, **С.А. Абдуллаев** // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т.64. – №5. – Р. 5 – 8. (Scopus, K-1), участие в публикации – 90%.

12. **Абдуллаев, С.А.** Исследование количества копий и гетероплазмии митохондриальной ДНК в различных областях головного мозга крыс после краинального облучения протонов / С.А. Абдуллаев, Э.В. Евдокимовский, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2020. – Т.60. – №1. С. 5 – 11. (Scopus, K-2), участие в публикации – 80%.

13. **Abdullaev, S.A.** A study of mitochondrial DNA copy number and heteroplasmy in different rat brain regions after cranial proton impact / S.A. Abdullaev, E.V. Evdokimovskii, A.I. Gaziev // Biology Bulletin. – 2020. – V. 47. – №11. – P. 1489 – 1494. (Scopus, WoS), участие в публикации – 80%.

14. **Abdullaev, S.** Assessment of nuclear and mitochondrial DNA, expression of mitochondria-related genes in different brain regions in rats after whole-body X-ray irradiation / S. Abdullaev, N. Gubina, T. Bulanova, A. Gaziev // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №4. 1196. (Scopus, WoS), участие в публикации – 80%.

15. **Abdullaev, S.** Increase of mtDNA number and its mutant copies in rat brain after exposure to 150 MeV protons / S. Abdullaev, T. Bulanova, G. Timoshenko, A.I. Gaziev // Molecular Biology Reports. – 2020. – Т. 47. – P. 4815 – 4820. (Scopus, WoS), участие в публикации – 80%.

16. **Abdullaev, S.** Radioprotective and radiomitigative effects of melatonin in tissues with different proliferative activity / S.A. Abdullaev, S.I. Glukhov, A.I. Gaziev // Antioxidants. – 2021. – Т.10. 1885. (Scopus, WoS), участие в публикации – 80%.

17. **Абдуллаев, С.А.** Мелатонин снижает радиационные повреждения селезенки и увеличивает выживаемость при его введении до и после воздействия на мышей рентгеновского излучения / С.А. Абдуллаев, С.И. Глухов, А.И. Газиев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2022. – Т.62. – №5. – С. 523 – 531. (Scopus, K-2), участие в публикации – 80%.

18. Mishukov, A. ONC201-induced mitochondrial dysfunction, senescence-like phenotype and sensitization of cultured BT474 human breast cancer cells to TRAI / A. Mishukov, I. Odinokova, E. Mndlyan, M. Kobyakova, **S. Abdullaev**, V. Zhalimov, X. Glukhova, V. Galat, Y. Galat, A. Senotov, R. Fadeev, A. Artykov, M. Gasparian, M. Solovieva, I. Beletsky, E. Holmuhamedov. // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – № 24. 15551. (Scopus, WoS), 30% участие в публикации.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины, г. Озерск. Принципиальных замечаний к работе нет. Работа написана ясно, хорошо структурирована и иллюстрирована. Замечания носят редакционный характер, относятся к оформлению выполненной работы и не снижают ее общей ценности.

Официального оппонента – Рубановича Александра Владимировича, доктора биологических наук, заведующего лабораторией экологической генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва. К работе сделаны замечания:

- 1) Оппоненту ощутимо не хватило доступа к первичному материалу. В огромной работе только 3 таблицы, а большинство результатов диссертации представлены в виде итоговых рисунков без явного указания числа повторов. Это затрудняет анализ анонсированных оценок статистической значимости эффектов;
- 2) Дозовые зависимости на рис. 22(в) и 23(в) характеризуются неестественно высокими уровнями корреляций, которых не бывает в биологических экспериментах: $R^2 \sim 0.99$. Это следствие того, что регрессии явно строились по средним для каждой дозы, а не для всех подопытных животных. Это весьма распространённый приём, который исследователи используют для увеличения коэффициентов корреляции. Рисунки только бы выиграли, если регрессию строить не для 4, а для $4 \times 8 = 32$ точек (8 животных в каждой из 4 доз). Тогда R^2 обязательно снизится, зато p-values уменьшатся на порядок;
- 3) Отметим также сбой нумерации рисунков. Рисунки под номерами 31 и 32 присутствуют в диссертации два раза.
- 4) Поскольку уровень вк-мтДНК с мутациями предлагается рассматривать как «высокочувствительный биомаркер для оценки радиационного поражения», было бы уместно попытаться оценить прогностические возможности такого биомаркера с помощью традиционных показателей (чувствительность, специфичность, AUC и т.п.).

Приведенные замечания не влияют на высокую оценку работы в целом.

Сделано заключение, что представленная работа и публикации в открытой печати позволяют характеризовать С.А. Абдуллаева, как высокопрофессионального специалиста в области молекулярной и клеточной

радиобиологии. По актуальности, научной новизне и практической значимости научно-исследовательская работа С.А. Абдуллаева является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по исследованию радиационного мутагенеза МтДНК и измерению уровня мутагенных копий мтДНК в тканях облученных животных в пострадиационный период. Таким образом, диссертационная работа Абдуллаева С.А., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для радиационной биологии и клеточной радиобиологии. Работа Абдуллаева С.А. по актуальности изучаемой проблемы, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в редакции от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748), а автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Официального оппонента – Васильева Станислава Анатольевича, доктора биологических наук, руководителя лаборатории инструментальной геномики Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск. К работе имеются некоторые вопросы:

- 1) Проводился ли на основе данных результатов сравнительный анализ темпа мутирования в различных частях митохондриального генома после воздействия и выявление горячих точек мутирования?
- 2) С чем могут быть связаны отличия в размере продуктов расщепления после воздействия ионизирующего излучения в разных дозах и в разные периоды после радиационного воздействия?
- 3) Отличаются ли данные горячие точки после воздействия ионизирующего излучения и блеомицина?

Вопросы оппонента не снижают научной и научно-практической ценности работы, не подвергают сомнению обоснованность положений и выводов и относится к разряду дискуссионных.

В заключении сказано – Диссертация Абдуллаева С.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы – анализа

мутагенеза в митохондриальном геноме при воздействии ионизирующего излучения, что имеет существенное значение для радиобиологии.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, в редакции от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748), а автор Абдуллаев С.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Официального оппонента – Шарапова Марса Галиевича, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории механизмов рецепции ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино.

В целом оппонент высоко оценивает теоретическое и практическое значение работы. Тем не менее, в ходе чтения работы возникло несколько замечаний:

1) Несмотря на то, что литературный обзор написан очень хорошим научным языком и освещает различные аспекты взаимодействия митохондрий и mtДНК с ионизирующим излучением, сигнально-регуляторной роли внеклеточной ДНК (в особенности ее окисленной формы) уделено недостаточно внимания.

2) Не совсем корректное выражение. Активность ДНК-полимеразы не меняется, а вот мест для «посадки» этого фермента на поврежденной ДНК действительно может оказаться меньше, что сказывается на эффективности ПЦР.

3) Согласен, участие митофагии в появлении внеклеточной mtДНК возможно. В перспективе это могло бы стать хорошим продолжением исследований. Какие основные маркеры митофагии известны в облученных тканях?

4) Не совсем корректное выражение. Помимо митохондриально-направленных радиопротекторов в разработке были препараты, имеющие другие механизмы действия.

5) Известен ли механизм влияния мелатонина на уровень глутатиона в клетках?

6) Хотелось бы отметить, что метформин является эффективным соединением против дикарбонильных соединений (малоновый диальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль) - долгоживущих, высокореакционных вторичных продуктов свободнорадикального окисления, возникающих после развития

окислительного стресса. По-видимому, радиомитигаторный эффект метформина может быть связан с подавлением развития карбонильного стресса, неизбежно возникающего после воздействия ионизирующего излучения.

7) Как, в случае тотального облучения животных или однократного введения блеомицина, отличить вк-мтДНК в моче, которая преодолела почечный барьер из крови от вк-мтДНК из эпителия почечной ткани и мочевого пузыря. Известен ли вклад эпителия мочеполовой системы в содержании трансренальной ДНК в моче?

8) Как может влиять локальное облучение (например, краиальное) на уровень вк-мтДНК в моче животных?

Следует отметить, что сделанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение высокую научную значимость этой работы.

В заключении сказано – научно-исследовательская работа Абдуллаева С.А. является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствуют о значительном вкладе автора в радиобиологию. В этой работе решена актуальная научно-практическая задача по исследованию возникновения и аккумуляции мутантных копий мтДНК и изменения количественного содержания копий мтДНК в клетках тканей млекопитающих, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения, а также выяснения возможности циркуляции внеклеточных ДНК в биологических жидкостях в пострадиационный период, с целью использования их в качестве неинвазивных биомаркеров оценки радиационного ответа организма, а также биологических эффектов воздействия других генотоксических агентов.

Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Абдуллаев С.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Получено 4 положительных отзыва на автореферат:

1. Федерального бюджетного государственного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства -

подписан доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником лаборатории радиационной биологии Рыбкиной Валентиной Львовной, замечаний к работе нет.

2. Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии Федерального исследовательского центра «Коми Научный Центр Уральского отделения Российской академии наук», подписан доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником отдела радиоэкологии Алевтиной Григорьевной Кудяшевой, принципиальных замечаний к работе не имеет;

3. Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» - подписан доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником, руководителем группы молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза Туровский Егором Александровичем, имеются вопросы и замечания не умаляющие высокой важности полученных результатов, которые, несомненно, характеризуются высокой новизной и имеют ряд принципиальных открытий.

1) Какими причинами обусловлена различная чувствительность к облучения рентгеновскими лучами гиппокампа, коры больших полушарий и мозжечка? Почему кортекс оказался наиболее устойчивым, судя по анализу экспрессии генов, к радиационному облучению?

2) Соискатель в разделе Актуальность и степень разработанности проблемы пишет: «Для нее (мтДНК) характерна повышенная мутабильность, благодаря повреждениям, индуцируемым активными формами кислорода (АФК), генерируемыми в самих митохондриях, и ошибками репликативного синтеза. Слово благодаря здесь не уместно, поскольку мутабильность, происходящая в результате действия АФК рассматривается как отрицательный процесс.

3) Мои суждения о результатах диссертации основываются на анализе автореферата и, по моему мнению, применение метформина и его выбор для исследования не вполне обоснованы в автореферате. Фразы «Метформин также способствует повышению эффективности радиотерапии опухолей при его комбинированном применении (Koritzinsky 2015, Samsuri, et al. 2017)» -

недостаточно, для обоснования интереса к его применению в радиобиологии. Возможно, в диссертации содержится более детальное обоснование.

4) Я бы рекомендовал соискателю более осторожно относиться к фразам – «полученные результаты являются уникальными». Синонимами уникальности является неповторимость, редкость, исключительность. При этом результаты Серажутдина Абдуллаевича хорошо воспроизводятся и вполне обсуждены в контексте работ других исследователей.

4. Федерального государственного бюджетного «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – подписан доктором медицинских, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ, член-корреспондентом РАН Анисимовым Владимиром Николаевичем, замечаний к работе нет.

Все отзывы на автореферат положительные, критических замечаний нет. В отзывах отмечено, что диссертационное исследование Абдуллаева С.А. выполнено на высоком методическом и профессиональном уровне. Отмечены актуальность и научная новизна диссертационной работы, а также подчёркивается, что диссертация является фундаментальным научным исследованием, полностью раскрывает поставленные задачи, содержит новые обоснованные результаты, имеет важное теоретическое и практическое значение.

В отзывах указано, что диссертация Абдуллаева С.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области радиобиологии, направлением исследований по тематике диссертации, значительным количеством публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые показано, что активность репарации яДНК, синтез мтДНК и уровень ее мутантных копий, а также модуляции экспрессии генов поддержки митохондрий, различны в гиппокампе, коре и мозжечке крыс после их облучения, что связано с различиями в радиочувствительности. В регионе гиппокампа наблюдался самый высокий уровень мтДНК с мутациями.

Доказано, что в клетках тканей (головной мозг, селезенка) мышей, подвергнутых воздействию разных доз рентгеновского излучения, резко возрастает уровень мутантных копий мтДНК с максимумом на 8-й день после облучения с последующим снижением их содержания к 28-му дню пострадиационного времени. Образование мутантных копий мтДНК в тканях головного мозга и селезенки облученных мышей, как и мутагенез ядерных генов, имеет линейную зависимость от дозы рентгеновского излучения (в пределах 1-5 Гр).

Результаты анализов мутантных копий мтДНК головного мозга и селезенки облученных мышей показывают снижение количества мутантных копий мтДНК в пострадиационный период. В ткани селезенки этот процесс происходит более активно, чем в ткани головного мозга. Вместе с тем, общее количество копий мтДНК в тканях головного мозга и селезенки облученных мышей остается в течение всего времени наблюдения после облучения (8-28 дней) без изменения, хотя и ниже на 25-40% по сравнению с показателями контрольной (необлученной) группы (при дозе облучения 5 Гр).

Впервые установлено, что в кровоток облученных мышей в течение пострадиационного периода поступает большое количество циркулирующей вк-мтДНК, существенная часть которой представлена мутантными копиями. Уровень вк-мтДНК с мутациями в плазме крови мышей зависит от дозы излучения. Динамика изменения общего содержания циркулирующей вк-мтДНК и уровня ее мутантных копий в плазме облученных мышей отличается от таковой в тканях селезенки и мозга этих же животных. Увеличение содержания мутантных копий вк-мтДНК в плазме облученных мышей совпадает со снижением их уровня в тканях этих же животных.

Впервые показана возможность преодоления трансренального (почечного) барьера и перехода в мочу вк-мтДНК, наряду с вк-яДНК, у животных после воздействия рентгеновского излучения, а также после введения блеомицина.

Обнаружена дозовая зависимость выявленных эффектов. При этом уровень вк-мтДНК в моче крыс выше по сравнению с таковым яДНК. Определенная доля фрагментов вк-мтДНК мочи облученных крыс содержит мутантные копии.

В работе показано, что последствия радиационного воздействия можно снизить путем введения экзогенного мелатонина до и после радиационного воздействия. Показано, что, хотя ткани селезенки и коры головного мозга мышей отличаются исходными контрольными значениями анализируемых маркеров, антирадиационный потенциал мелатонина успешно реализуется в обеих тканях. Показано, что мелатонин эффективнее проявляет радиозащитные свойства как радиомитигатор.

Показано, что метформин действует как радиомитигаторный эффектор, способствуя активной экскреции вк-мтДНК и вк-яДНК с мочой облученных крыс, тем самым обеспечивая им повышение выживаемости после воздействия ионизирующей радиации.

Таким образом, полученные результаты являются уникальными и привносят принципиально новые сведения о роли мтДНК в развитии радиационно-индукционного ответа организма на облучение, а также о возможности использования такого критерия как уровень мтДНК в биологических жидкостях в качестве потенциального неинвазивного биомаркера оценки радиационного поражения и воздействия других генотоксических агентов на организм.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что получены новые сведения по формированию радиационного мутагенеза мтДНК и изменению уровней мутантных копий мтДНК в тканях облученных животных в пострадиационной период, которые существенно дополняют знания о механизмах развития лучевой реакции организма.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что в работе продемонстрировано обнаружение повышенного уровня общего количества фрагментов вк-яДНК и вк-мтДНК, а также увеличения содержания мутантных копий вк-мтДНК в плазме и моче облученных животных. Поскольку мтДНК является более уязвимой мишенью (чем яДНК) для ИИ и других генотоксических агентов, то повышенное содержание вк-мтДНК с мутациями в плазме крови и моче животных после радиационного воздействия и влияния других генотоксикантов можно рассматривать как

потенциальный чувствительный биомаркер для оценки радиационного поражения и наличия генотоксического груза.

Таким образом, практическая значимость данной диссертационной работы определяется возможностью разработки на основе внеклеточных нуклеиновых кислот в биологических жидкостях чувствительной неинвазивной быстрой тест-системы оценки клеточной гибели при действии радиации и других генотоксичных агентов, а также оценки эффективности противолучевых средств. Данная тест-система может быть востребована в учреждениях Федерального медико-биологического агентства и в радиологических и радиобиологических отделах прочих учреждений. Полученные результаты работы и использованные методические подходы внедрены в учебную деятельность ФГБОУ Пущинского государственного естественно-научного института и Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», в дальнейшем найдут применение в клинической практике при проведении мониторинга радиотерапии опухолей.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая формулирование цели, задач, положений и выводов, планирование и проведение исследований, статистический анализ и интерпретацию полученных экспериментальных данных. Соискателем подготовлены публикации в отечественные и международные профильные журналы, полученные результаты представлены на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, взаимосвязи выводов.

На заседании 26 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющее важное решение задачи в области радиобиологии, изложены новые научно-обоснованные решения и разработки, которые вносят вклад в развитие существующих систем изучения механизмов действия радиации, предложен принципиально новый метод

персонализированной оценки лучевой реакции организма и действия других генотоксических агентов, в том числе для подбора эффективных противолучевых средств и в развитие технологии предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, которые отнесены к критическим технологиям РФ согласно Указу Президента РФ № 899 от 7 июля 2011 г. «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации» - присудить Абдуллаеву Серажутдину Абдуллаевичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.1. Радиобиология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали за 13, против 1, недействительных бюллетеней 1.

Председатель
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



Самойлов Александр Сергеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
68.1.003.01 (Д 462.001.04)
доктор медицинских наук

Шандала Наталья Константиновна

26.10.2023 г.