

ОТЗЫВ

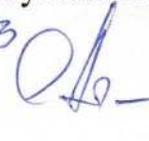
официального оппонента на диссертационную работу Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности
1.5.1 Радиобиология

Актуальность темы исследования

В последнее десятилетие среди радиобиологов широко распространилось убеждение, что митохондриальная ДНК (мтДНК) является более уязвимой мишенью клетки по сравнению с ядерной ДНК (ядДНК) для эндогенных и экзогенных повреждающих агентов. Результаты многих исследований показывают, что при воздействии на клетки генотоксических агентов в мтДНК возникает в 3-50 раз больше повреждений, чем в соразмерном фрагменте яДНК. Однако пока сведения по радиационному мутагенезу мтДНК в клетках человека или животных, подвергшихся облучению на уровне целого организма, остаются разрозненными и противоречивыми. Работа С.А. Абдуллаева, посвящённая исследованию динамики возникновения и накопления индуцированных мутантных копий мтДНК в тканях и биологических жидкостях мышей, успешно восполняет этот пробел. В этой связи, тема представленной диссертации является актуальной и заслуживающей всестороннего рассмотрения.

Научная новизна

Автором впервые показано, что активность репарации яДНК, синтез мтДНК и уровень её мутантных копий, модуляция экспрессии генов, поддерживающих митохондрии, различаются в гиппокампе, коре и мозжечке облученных крыс. При этом гиппокамп являлся наиболее радиочувствительной областью головного мозга. Впервые показана линейная зависимость числа мутантных копий мтДНК в тканях

© отзывает одноклассник 02.10.2023
Абдуллаев С.А. 

ВХОД №	4895
ДАТА	27 СЕН 2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	5
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

головного мозга и селезёнки облучённых мышей от дозы рентгеновского излучения. Изучена динамика снижения числа мутантных копий мтДНК в тканях облучённых мышей в пострadiационный период. Показано повышенное содержание фрагментов внеклеточных яДНК и мтДНК в моче у крыс после введения блеомицина по сравнению с контрольными животными. Показано, что мелатонин в тканях селезёнки и коры головного мозга облучённых мышей проявляет выраженные радиозащитные свойства при введении его до и после воздействия радиации. Показано, что повышенные уровни внеклеточных яДНК и мтДНК в биологических жидкостях (плазма и моча) могут использоваться как новые высокочувствительные неинвазивные биомаркеры радиационного ответа организма.

Практическая значимость

Практическая значимость данной работы связана с возможностью разработки на основе внеклеточных нуклеиновых кислот в биологических жидкостях чувствительной неинвазивной тест-системы оценки клеточной гибели при действии радиации и других генотоксичных агентов. Использование такой тест-системы может быть особенно полезным при оценке эффективности противолучевых средств.

Результаты работы могут быть также использованы в образовательных целях на биологических факультетах ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», в ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, ГУ Научный центр биомедицинских технологий, ГУ Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина

Структура работы

Диссертация состоит из следующих глав: «Введение», «Обзор литературы» с подразделами, «Материалы и методы» с подразделами, «Результаты исследований» с подразделами, «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Цель и задачи диссертационной работы сформулированы корректно.

Научно-исследовательская работа изложена на 213 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 таблицами, 35 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и 2 приложений. Библиографический указатель включает 443 источников литературы, из них 35 – отечественных и 408 – иностранных.

Научно-исследовательская работа Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» соответствует специальности 1.5.1 Радиобиология.

По теме исследования опубликовано 55 работ, из которых 18 статей в журналах, рекомендуемых ВАК (из них 10 статей в престижных иностранных изданиях, включая Mutation Research, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Genetics and Genome Research, Radiation and Environmental Biophysics, Journal of Circulating Biomarkers). 37 работ опубликовано в материалах российских и международных конференций, съездов и симпозиумов.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются некоторые пожелания к фактическому и графическому представлению материала.

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. Имеется сбой в 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.).

Приведённые замечания не влияют на высокую оценку работы в целом.

Заключение

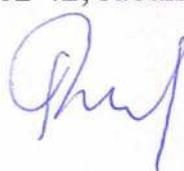
Представленная работа и публикации в открытой печати позволяют характеризовать С.А. Абдуллаева как высокопрофессионального специалиста в области молекулярной и клеточной радиобиологии. По актуальности, научной новизне и практической значимости научно-исследовательская работа Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по исследованию радиационного мутагенеза мтДНК и изменению уровней мутантных копий мтДНК в тканях облучённых животных в пострadiационной период.

Таким образом, диссертационная работа Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича по теме «Пострадиационные механизмы функционирования и

стабилизации митохондриального генома», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для радиационной биологии и клеточной радиобиологии. Работа С.А. Абдуллаева по актуальности изучаемой проблемы, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях 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.

«18» сентября 2023 г.

Доктор биологических наук,
заведующий отдела генетической безопасности, заведующий лабораторией
экологической генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
РАН, 119991 Москва,
ул. Губкина, 3. Тел. +7 916 123 62 42, rubanovich@vigg.ru.



Рубанович Александр Владимирович

Подпись д.б.н. Александра Владимировича Рубановича заверяю.

Учёный секретарь ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
д.б.н.



И.И. Горячева