

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Диссертационная работа является весьма актуальной. В большинстве радиобиологических исследований уделяется наибольшее внимание повреждению ядерной ДНК под воздействием ионизирующих излучений, однако известно, что митохондриальная ДНК является более радиочувствительной. Кроме того, повреждения митохондриальной ДНК играют важную роль в патогенезе многих заболеваний.

Концепция исследования целостна и логична. Цель его сформулирована четко и отражает основное содержание работы. Задачи исследования соответствуют цели. В ходе исследования все поставленные задачи были решены, что отражено в результатах исследования, выводах и положениях, выносимых на защиту.

Не вызывает сомнений новизна проведенных автором исследований. В них впервые установлена различная радиочувствительность гиппокампа, коры и мозжечка крыс, изучена динамика содержания мутантных копий митохондриальной ДНК после облучения, установлен линейный характер ее зависимости от дозы рентгеновского излучения. Также впервые показано, что в кровотоке и моче облученных мышей поступает большое количество внеклеточной митохондриальной ДНК. Новыми являются данные о радиомитигирующем действии мелатонина и метформина.

Теоретическая значимость работы обусловлена существенным вкладом данной работы в понимание механизмов развития реакции организма на облучение. Практическая значимость диссертации велика, полученные данные могут быть использованы при чтении курса радиобиологии в ВУЗах, определение количества внеклеточных копий митохондриальной ДНК в плазме и моче могут быть биомаркерами облучения.

Методы, использованные в диссертации, современны и соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность результатов определяется большим количеством экспериментов, корректной статистической обработкой полученных результатов, достаточным количеством публикаций в рецензируемых журналах и апробацией результатов на отечественных и зарубежных форумах. Все этапы диссертационного исследования выполнены автором лично.

Замечаний к работе нет.

ВХОД № 4353
ДАТА 01.09.2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Отзывом ознакомлен
Абдуллаев С. Д.

07.09.2023.

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Представленная работа посвящена подробному описанию последствий радиационного поражения крыс и мышей по параметрам, связанным с повреждением мтДНК, биогенезом митохондрий, циркуляцией внеклеточной мтДНК и яДНК в кровотоке и выведением последних из организма. В работе так же изучаются радиопротекторные и радиомитигаторные свойства мелатонина и метформина в контексте радионидуцированного повреждения мтДНК и выведения внеклеточной ДНК. Учитывая низкий уровень изученности роли повреждения мтДНК в эффектах ионизирующего излучения (ИИ) *in vivo*, динамики выведения внеклеточной ДНК из организма и потенциал использования последней в качестве биомаркера генотоксической нагрузки, актуальность и новизна представленного исследования не вызывает никаких сомнений.

Результаты представленной работы имеют очевидное фундаментальное и прикладное значение. Первое заключается в предоставлении подробной феноменологии радиационного повреждения и синтеза мтДНК, и связанных показателей в различных областях головного мозга крыс, характеризующихся различным уровнем радиочувствительности, а также динамики накопления мутантных копий мтДНК в головном мозге и селезёнке облучённых мышей. Высокую ценность так же представляет впервые показанная возможность преодоления трансрэнального барьера и перехода в мочу внеклеточной мтДНК у животных после воздействия рентгеновского излучения. Второе, прикладное значение имеет получение данных о потенциале показателей содержания внеклеточной мтДНК в крови и моче в качестве биомаркеров радиационной и иной генотоксической нагрузки, например для оценки эффективности новых радиопротекторов.

Достоверность результатов обеспечена адекватным статистическим анализом и подтверждается аналогичностью закономерностей в сериях схожих сравнений.

Все основные тезисы работы прошли экспертную оценку в редакциях рецензируемых научных журналов и на конференциях. Принципиальных замечаний к работе не имею.

Результаты и использованные методические подходы могут быть внедрены в учебную деятельность ВУЗов по курсам «радиобиология», «медицинская радиология» и смежным дисциплинам. Диссертационная работа Абдуллаева С.А. полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Д. б.н., в.н.с. отдела радиоэкологии
Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Подпись А.Г. Кудяшевой заверяю.
учёный секретарь ИБ ФИЦ Коми НЦ
Уро РАН , к.б.н.

А.Г. Кудяшева

02.10.23

Т.П. Шубина

ВХОД №	5050
ДАТА	05 ОКТ 2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	1
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	
02 ОКТ 2023	



С одобрением ознакомлен
Абдуллаев С.А. 06.10.2023

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича «Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Благодаря успехам в области изучения митохондриального генома и применению новых методов исследования, в последнее десятилетие, накоплены новые данные, которые позволяют понять механизмы пострадиационных нарушений митохондриальных функций и их роли в развитии лучевой реакции организма. Однако до сих пор механизмы радиационно-индуцированного мутагенеза митохондриальной ДНК (мтДНК) клеток млекопитающих недостаточно изучены. В настоящее время мтДНК и сами митохондрии рассматриваются как чувствительные мишени для ионизирующей радиации. Избирательное воздействие на эти молекулы может являться одним из подходов к снижению лучевой реакции организма. Актуальность и необходимость подобных исследований является очевидной.

В своей диссертационной работе Абдуллаев С.А. ставит целью исследование повреждений и путей восстановления митохондриальной и ядерной ДНК в тканях, которые различаются своей чувствительностью к радиационному повреждению. Для достижения поставленной цели, соискатель ставит верные задачи и решает их с применением адекватных и современных методов.

Решая поставленные задачи, Абдуллаев С.А. получает обширный объем экспериментального материала с применением арсенала методов биохимии, молекулярной биологии и биофизических методов. Среди полученных результатов следует отметить следующие:

- Впервые установлена динамика циркуляции внеклеточных митохондриальных ДНК в кровотоке в пострадиационный период, что является несомненным достижением в данной области исследований.
- Определена доля мутантных внеклеточных ДНК в кровотоке и установлены корреляции мутаций ДНК с дозами радиационного облучения.
- Представлены результаты исследования радиопротекторных свойств препарата из класса бигуанидов, метформина, и установлены его дозовые эффекты для защиты организма от радиационного излучения.

Автореферат написан по классической схеме, отражает все разделы диссертации, хорошо вводит читателя в курс проблематики и описывает арсенал использованных методов. В конце автореферата автор подводит итог исследованию в виде заключения, которое содержит указания на возможности практического применения результатов диссертации. Выводы убедительны и отражают суть проделанной работы.

Достоверность результатов работы обеспечивается корректной статистической обработкой и подтверждается публикациями в рецензируемых научных отечественных и международных изданиях.

К автореферату Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича у меня имеются вопросы и замечания:

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 мутабельность, благодаря повреждениям,

*с отзывом ознакомлен Абдуллаев С.А.
12.10.2023г. Р.А.*

ВХОД №	5179
ДАТА	12.10.2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

индуцируемым активными формами кислорода (АФК), генерируемыми в самих митохондриях, и ошибками репликативного синтеза. Слово благодаря здесь не уместно, поскольку мутабельность, 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 это результаты Серажутдина Абдуллаевича хорошо воспроизводятся и вполне обсуждены в контексте работ других исследователей.

Тем не менее, мои замечания не умаляют высокой важности полученных результатов, которые, несомненно, характеризуются высокой новизной и имеют ряд принципиальных открытий.

Диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

д.б.н.

ведущий научный сотрудник,

руководитель группы молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза

Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр
биологических исследований Российской академии наук»

06.10.2023

Тел: +7 (916) 693 61 60

E-mail: turovsky.84@mail.ru

Туровский Егор Александрович

Подпись д.б.н., Туровского Е.А. заверяю

Ученый секретарь Института биофизики клетки РАН, обособленного подразделения «Федерального
исследовательского центра «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

кандидат биологических наук

Шавкунов К.С.



ОТЗЫВ

заслуженного деятеля науки РФ, член-корреспондента РАН, доктора
медицинских наук, профессора Анисимова Владимира Николаевича
на автореферат диссертационной работы
Абдуллаева Серажутдина Абдуллаевича
«Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации
митохондриального генома», представленной на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности
1.5.1 – Радиобиология

Традиционно при изучении генетических эффектов воздействия ионизирующего излучения на живые клетки основной акцент делается на исследование ядерной ДНК. В то же время, данные, полученные в течение последних 10-20 лет, свидетельствуют о том, что в формировании таких малоизученных отдаленных эффектов облучения, как нестабильность генома, онкотрансформация и клеточное старение важнейшую роль играет дисфункция митохондрий. Однако до сих пор закономерности радиационно-индуцированного мутационного процесса в митохондриальной ДНК (мтДНК) клеток млекопитающих недостаточно изучены. Количество работ, посвященных этой проблеме, незначительно, а результаты весьма противоречивы. Таким образом, актуальность исследований закономерностей радиационно-индуцированного мутационного процесса в мтДНК клеток млекопитающих для науки и практики очевидна и вызывает никаких сомнений.

Четко сформулирована цель исследования. Задачи полностью соответствуют цели работы. Автореферат соответствует содержанию работы.

Новизна исследований, проведенных автором, не вызывает сомнений. Установлены пострадиационные закономерности аккумуляции мутантных копий мтДНК в тканях с различной пролиферативной активностью. В работе впервые выявлено, что в кровотоке 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. Увеличение содержания мутантных копий вк-мтДНК в плазме облученных мышей коррелирует со снижением их уровня в тканях этих же животных.

В диссертационной работе С.А. Абдуллаева впервые выявлен феномен преодоления трансрентального (почечного) барьера и перехода в мочу вк-мтДНК, наряду с вк-ядДНК, у животных после экспозиции к рентгеновскому излучению, а также после введения блеомицина. Обнаружена дозовая зависимость наблюдаемых эффектов. Установлено, что определенная доля фрагментов вк-мтДНК мочи облученных крыс содержит мутантные копии.

*С отзывом ознакомлен Абдуллаев С.А.
20.10.2023*

ВХОД №	8335
ДАТА	19.10.2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	3
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	

Важной находкой было то, что последствия радиационного воздействия можно ослабить путем введения экзогенного мелатонина до и после него. Показано, что мелатонин эффективнее проявляет радиозащитные свойства как радиомитигатор.

Показано, что антидиабетический бигуанид метформин обладает радиозащитным действием, способствуя активной экскреции с мочой вк-мтДНК и вк-яДНК у облученных крыс.

Полученные результаты являются приоритетными и представляют принципиально новые сведения о роли мтДНК в развитии индуцированного радиацией ответа организма, а также свидетельствуют о возможности использования показателя содержания мтДНК в биологических жидкостях в качестве потенциального неинвазивного биомаркера оценки радиационного поражения и воздействия других генотоксических агентов на организм.

Полученные результаты и использованные методические подходы могут быть внедрены в учебные программы ВУЗов по курсу радиобиологии.

Достоверность результатов работы обеспечивается проведением большого количества экспериментов с достаточной воспроизводимостью, корректной статистической обработкой полученных данных и необходимым количеством повторных исследований, а также применением современных методик, высококачественных расходных материалов и современного оборудования. Положения и выводы, сформулированные в диссертации, прошли апробацию на международных и российских научных конференциях и семинарах. Достоверность также подтверждается публикациями в рецензируемых высокорейтинговых научных отечественных и международных журналах.

Автором лично выполнены все этапы диссертационного исследования, включая формулирование цели, задач, положений и выводов, планирование и проведение экспериментов, статистический анализ и интерпретацию полученных данных.

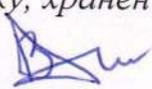
Замечаний к работе нет.

Таким образом, диссертация С.А. Абдуллаева, в которой представлены новые научно-обоснованные решения и разработки, является фундаментальным научным исследованием, которое вносит существенный вклад в представление о роли мтДНК и митохондриальной дисфункции в развитии индуцированного ионизирующей радиацией ответа организма. Есть все основания полагать, что диссертационная работа С.А. Абдуллаева по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология.

Заведующий научным отделом канцерогенеза и онкогеронтологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*

 Анисимов В. Н.

Подпись В. Н. Анисимова заверяю:

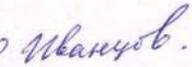
Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н.

Дата «15» сентября 2023 года



 А.О. Иванцов

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Телефон: +7 (812) 439-9534

E-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru