

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор МФТИ



2018 г.

М. П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)» на диссертацию Жикривецкой С. О.

Диссертация Жикривецкой С. О. на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности ^{03.01.01} 03.03.01 – радиобиология «Транскриптомный анализ стресс-ответа и старения *Drosophila melanogaster*» была выполнена в Департаменте молекулярной и биологической физики. В период подготовки диссертации соискатель Жикривецкая Светлана Олеговна работала в Лаборатории генетики старения и продолжительности жизни МФТИ в должности младшего научного сотрудника.

В 2013 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ имени М.В.Ломоносова или МГУ) по специальности «Генетика». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г.

Научный руководитель работы – Москалёв Алексей Александрович, доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий лаборатории генетики старения и продолжительности жизни (Физтех-школа биологической и медицинской физики МФТИ).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа С. О. Жикривецкой «Транскриптомный анализ стресс-ответа и старения *Drosophila melanogaster*» посвящена поиску общих для разных типов стресс-факторов механизмов и их возможной связи со старением и горметическим эффектами некоторых видов стресса. Работа построена по классической схеме и состоит из введения, четырех глав и выводов. Цель работы заключалась в изучении идентификации метаболических путей и генов, участвующих в ответе на радиационное воздействие в разных дозах на транскрипционном уровне у плодовых мушек *Drosophila melanogaster*, и сравнении экспрессионных профилей в ответ на воздействие других типов стресса для выявления общих закономерностей стресс-ответа, которые могут быть основой горметического эффекта малых доз стресс-факторов.

В работе выявлены новые пути, участвующие в активации ответа на стресс различного типа и модальности. На основе анализа дифференциальной экспрессии генов этих путей предложены гены-

кандидаты ключевых регуляторных элементов стресс-ответа, воздействие на которые прямым путем может привести к увеличению продолжительности жизни. Проведено большое количество экспериментов по анализу изменения экспрессии в разных условиях двумя методами, в том числе наиболее современным методом высокопроизводительного параллельного секвенирования, позволяющего получить огромный массив данных. Произведен анализ большого объема данных с использованием классических для такого типа исследования и современных методов.

Автор принимала непосредственное личное участие в получении экспериментальных данных, их обработке и результатов, за исключением того этапа экспериментов, на котором мух подвергали воздействию исследуемых стресс-факторов. В 2015 году принимала участие в V Международной конференции по биотехнологиям и фармацевтике ФизтехБио с представлением промежуточных результатов исследования. Личное участие автора в получении изложенных в диссертации результатов подтверждено соавторами и отражено в совместных публикациях.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждена при сравнении отдельных результатов по каждому стресс-фактору с ранее представленными научными данными, четким биологическим смыслом полученных результатов и согласованностью их с современными представлениями о предмете исследования. Выносимые на защиту положения диссертации опубликованы в рецензируемых журналах, относящихся к списку ВАК, доложены на конференции и рабочих совещаниях.

Научная новизна исследований. Впервые проведен анализ эффекта на физиологическом и экспрессионном уровне сверхмалых доз ионизирующего излучения (5 и 10сГр) на особей *Drosophila melanogaster*. Показано, что они приводят к гормезису, проявляющемуся в увеличении продолжительности жизни. Подтверждено отсутствие ранее обнаруженной на больших дозах радиационного облучения дифференциальной экспрессии генов, участвующих в репарации ДНК, апоптозе, антиоксидантной защите, детоксификации ксенобиотиков и регуляции циркадных ритмов. Впервые проведено сравнение влияния различных доз от малых до больших стресс-факторов разного типа (радиационное излучение, голодание, гипотермия, инфекционное заражение) на физиологическом и экспрессионном уровне на особей *Drosophila melanogaster*. Выявлен общий механизм ответа на исследуемые стресс-факторы – изменение экспрессии генов регуляции метаболических путей, в том числе биосинтеза фолатов.

Теоритическая и практическая значимость исследования заключается в установлении горметического эффекта малых доз (5 и 10 сГр) ионизирующего излучения на самок и самцов *Drosophila melanogaster*, в установлении закономерностей влияния малых доз различных типов стресса на плодовых мушек, углублении знаний об общем механизме воздействия малых доз радиационного, метаболического, холодого и инфекционного стресс-факторов, которые могут быть использованы для выявления механизмов стресс-ответа и адаптации к неблагоприятным условиям среды у других групп организмов, в том числе у человека.

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что рассмотренные в работе и публикациях вопросы имеют в настоящее время большое практическое значение. Исследование механизмов общего ответа на стресс, которые могут быть связаны с горметическим эффектом малых доз некоторых стресс факторов, позволит выявить гены, участвующие в гормезисе, и использовать их в качестве высокоточных биомаркеров старения, для анализа воздействия некоторых препаратов, направленных на замедление старения, и в качестве мишеней терапевтических вмешательств для увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

03.01.01

Материалы диссертации соответствуют специальности **03.03.01 – Радиобиология.**

Полнота изложения материалов диссертации обеспечена публикацией 4 работ. Список работ, состоящий из 4 статей в рецензируемых научных журналах, относящихся к перечню ВАК, приведен в автореферате.

Пометка «Для служебного пользования» не требуется, так как работа носит открытый характер.

К недостаткам работы следует отнести ряд опечаток и стилистических неточностей, а также отсутствие подтверждения дифференциальной экспрессии выявленных генов-кандидатов с помощью референсного метода. Однако, основываясь на обещании С.О. Жикривецкой исправить опечатки, а также пояснении о том, что подтверждение экспрессии генов проведено с помощью GFP-репортеров, но является частью другой работы лаборатории, кафедра полагает, что указанные недостатки не существенны и не снижают ценности работы.

Диссертация «Транскриптомный анализ стресс-ответа и старения *Drosophila melanogaster*» Жикривецкой Светланы Олеговны рекомендуется (~~не рекомендуется~~) к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности **03-03-01 – радиобиология.**

03.01.01

Исправленному верну

Заключение принято на заседании Департамента молекулярной и биологической физики

(наименование структурного подразделения организации)

Присутствовало на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 1 чел.

протокол № 6 от «16» мая 2018 г.

Попов Игорь Алексеевич,

к.ф.-м.н.,

руководитель Департамента молекулярной и биологической физики

Подпись _____
Заведующий кафедрой (информационное заключение)

М.А. Гусева

