

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по исследованиям и разработкам

С. Н. Гаричев

«21»



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Диссертация «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов на *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*» выполнена на базе Лаборатории генетики старения и продолжительности жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Министерства образования и науки Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель **ЛАШМАНОВА Екатерина Александровна** работала в Московском физико-техническом институте (государственном университете) в Лаборатории генетики старения и продолжительности жизни в должности младшего научного сотрудника и в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук в должности старшего лаборанта.

В 2018 г. окончила очную аспирантуру Московского физико-технического института (государственного университета) по направлению подготовки: 06.06.01 Биологические науки.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г. в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель – д-р биол. наук, профессор, проф. РАН, чл.-корреспондент **РАН МОСКАЛЕВ Алексей Александрович**. Основное место работы – Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Заведующий лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии.

### **По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:**

Успехи генетики и молекулярной биологии в изучении консервативных сигнальных путей, регулирующих процессы старения, показали перспективность их фармакологической коррекции. В связи с этим большое внимание привлекают потребляемые с пищей природные биологически активные соединения, в том числе каротиноиды и флавоноиды. Несмотря на включение этих веществ в список полезных нутриентов и нормирование их суточного потребления, до сих пор остаются дискуссионными вопросы об их влиянии на организм в целом и механизмах этого влияния.

### **Личное участие соискателя в получении результатов**

Соискатель лично участвовала в разработке темы и планировании исследований. Автором проведены эксперименты, собран и обработан обширный материал, проанализированы и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы, подготовлены публикации. Вклад автора в совместных публикациях не менее 70%.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в диссертации анализируется репрезентативный материал. Теории, изложенные в диссертации, построены на проверяемых данных и фактах, согласуются с опубликованными в литературе сведениями. Идея базируется на анализе большого материала, его статистической обработке и сравнении с мировой практикой. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования геропротекторных и молекулярно-генетических эффектов каротиноидов и флавоноидов на модельные организмы, в т.ч. количественные методы сбора и обработки данных по показателям продолжительности жизни и стрессоустойчивости, влиянии исследуемых веществ на профиль экспрессии генов стресс-ответа. Материалы диссертационной работы отражены в 4 публикациях, представлены на 10 международных конференциях.

### **Новизна и практическая значимость**

Проведено комплексное исследование влияния каротиноидов ( $\beta$ -каротин, фукоксантин) и флавоноидов (нарингин, хризин, лютеолин) на показатели жизнеспособности *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. Впервые установлено положительное влияние фукоксантина, хризина и лютеолина на параметры продолжительности жизни модельных организмов, что свидетельствует о консервативности механизмов действия данных веществ. Впервые выявлены эффекты исследуемых веществ на экспрессию 15 (для каротиноидов) и 18 (для флавоноидов) генов белков стресс-ответа, участвующих в репарации ДНК, детоксикации активных форм кислорода, белков теплового шока, апоптоза, ферментов семейства P450. Показано, что  $\beta$ -каротин и фукоксантин активируют защитные



механизмы клетки у особей *Drosophila melanogaster* при отсутствии стресса, в то время как флавоноиды более эффективны в условиях окислительного стресса. Установлены половые различия в реакции самцов и самок дрозофил на действие исследуемых веществ. Показано, что эффекты каротиноидов и флавоноидов на локомоторную активность дрозофил и фертильность самок зависели от возраста особей.

Полученные результаты существенно дополняют знания о влиянии двух классов распространенных в природе веществ – каротиноидов и флавоноидов на организм в целом (продолжительность жизни, стрессоустойчивость, локомоторная активность, фертильность) и углубляют понимание их эффектов на клеточном уровне, способности регулировать уровень экспрессии генов стресс-ответа, ассоциированных с продолжительностью жизни.

Выявление механизмов действия флавоноидов и каротиноидов важно в практическом аспекте, так как данные вещества человек употребляет с пищей. Это открывает перспективы разработки фармакологических препаратов и биодобавок, направленных на поддержание здоровой жизни и долголетия, повышения устойчивости организма к стресс-факторам различной природы.

#### **Ценность научных работ соискателя**

На основании выполненных исследований автором обоснована идея о положительном эффекте каротиноидов фукоксантина и флавоноидов – хризина, лютеолина и нарингина на показатели продолжительности жизни нематод и самок дрозофилы. Установлены возрастные закономерности влияния каротиноидов и флавоноидов на локомоторную активность дрозофил и фертильность самок. Выявлено, что механизмы действия каротиноидов связаны с их способностью регулировать уровень экспрессии генов стресс-ответа, флавоноидов – скорость их активации.

#### **Полнота изложения материалов в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 14 работ. Основные положения диссертационной работы отражены в 4-х статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

1. **Lashmanova E**, Proshkina E, Zhikrivetskaya S, Shevchenko O, Marusich E, Leonov S, Melerzanov A, Zhavoronkov A, Moskalev A *Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans** // *Pharmacol Res.*, 2015. Vol. 100. P. 228-241. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.08.009

2. Moskalev A, Anisimov V, Aliper A, Artemov A, Asadullah K, Belsky D, Baranova A, de Grey A, Dixit VD, Debonneuil E, Dobrovolskaya E, Fedichev P, Fedintsev A, et al. (2017). A review of the biomedical innovations for healthy longevity // *Aging (Albany NY)*; 9:7-25. DOI: 10.18632/aging.101163

3. Proshkina E, Lashmanova E, Dobrovolskaya E, Kudryavtseva A, Shaposhnikov M and Moskalev A (2016). Geroprotective and radioprotective activity of quercetin, (-)-epicatechin, and ibuprofen in *Drosophila melanogaster*. Front. Pharmacol. 7:505. DOI: 10.3389/fphar.2016.00505

4. Lashmanova E, Zemsкая N, Proshkina E, Kudryavtseva A, Volosnikova M, Marusich E, Leonov S, Zhavoronkov A, Moskalev A (2017). The Evaluation of Geroprotective Effects of Selected Flavonoids in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // Front. Pharmacol. 8:884. DOI: 10.3389/fphar.2017.00884

Диссертация «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов на *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*» ЛАШМАНОВОЙ Екатерины Александровны соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 Геронтология и гериатрия (биологические науки).

Заключение принято на заседании Департамента молекулярной и биологической физики.

Присутствовало на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» 30 чел., «против» 0 чел., «воздержалось» 2 чел.

протокол № 6 от «16» мая 2018 г.

(подпись лица, оформившего заключение)

Баранова Анна Вячеслововна  
д.б.н., проф., сотрудник лаборатории  
молекулярной генетики центра исследований  
молекулярных механизмов старения и  
возрастных заболеваний МФТИ

ПОДПИСЬ РУКИ  
ЗАВЕРЯЮ:  
ЗАВЕДУЮЩАЯ  
КАНЦЕЛЯРИИ  
АДМИНИСТРАТИВНОГО ОТДЕЛА  
М.А.ГУВ



*А. В. Барановой*

*16.05.18,*

Руководитель  
департамента  
МФФ  
Ночев И.А.