

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Федеральный исследовательский  
центр Институт цитологии и генетики Сибирского  
отделения Российской академии наук»  
член-корреспондент РАН А.В. Кочетов

  
«27» марта 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической ценности диссертации  
Лашмановой Екатерины Александровны  
«Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты  
каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis  
elegans*», представленной к защите на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности:  
14.01.30 – геронтология и гериатрия

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Улучшение качества жизни в пожилом возрасте и снижение скорости старения являются важнейшими приоритетными задачами современной биологии и медицины. На фоне роста продолжительности жизни и постарения населения развитых стран особую актуальность приобрели фундаментальные исследования, направленные на раскрытие универсальных генетических основ контроля продолжительности жизни и старения, а также на поиск основанных на их знании способов продления здорового периода жизни людей старшего возраста. В последнее время удалось выделить несколько ключевых, с точки зрения контроля продолжительности жизни, регуляторных метаболических каскадов и клеточных процессов. Их высокая эволюционная консервативность позволяет проводить исследования на

различных биологических объектах, среди которых *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* традиционно занимают достойные позиции. Их использование позволяет проводить экспресс-оценку эффективности геропротекторов, исследовать механизмы их действия на молекулярно-генетическом уровне, выявлять молекулярные мишени, воздействие на которые может способствовать не только увеличению продолжительности жизни, но и благополучному старению - активному долголетию. В этой связи очевидна актуальность диссертационной работы Е.А.Лашмановой, посвященной исследованию на *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* геропротекторного потенциала ряда каротиноидов ( $\beta$ -каротина и фукоксантина) и флавоноидов (нарингин, хризин, лютеолин) и изучению молекулярно-генетических механизмов из действия.

#### **Связь с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Е.А. Лашмановой соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в РФ «Науки о жизни» и Критическим технологиям РФ «Биомедицинские и ветеринарные технологии», а также основным направлениям Национальной программы развития науки.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Как показывает анализ литературы, информация о влиянии различных соединений из класса каротиноидов и флавоноидов на продолжительность жизни, развитие ассоциированных со старением заболеваний, жизнеспособность организма, а также о молекулярных механизмах действия этих соединений, противоречива, а для части исследованных в работе Е.А.Лашмановой соединений ещё и достаточно ограничена. Оригинальность и принципиальная новизна данной диссертационной работы обусловлены тем, что автор применила комплексный подход для оценки геропротекторных эффектов каротиноидов ( $\beta$ -каротина и фукоксантина) и флавоноидов

(хризина, лютеолина и нарингина) – на двух биологических моделях *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*, исследовала влияние различных доз этих соединений на целый ряд параметров, связанных со старением: продолжительность жизни, устойчивость к стрессу различной природы, локомоторная активность, плодовитость. Автором впервые установлено, что каротиноид фукоксантин и флавоноиды – хризин, лютеолин и нарингин способны существенно увеличивать медианную и/или максимальную продолжительность жизни нематод и самок, но не самцов дрозофил, показано, что их эффекты связаны с модуляцией уровней экспрессии генов, ассоциированных со старением и ответом на стресс. Так, в работе установлено, что выявленные на дрозофилах позитивные эффекты исследованных каротиноидов и флавоноидов связаны с усилением экспрессии генов белков ответа на стресс, продукты которых участвуют в репарации ДНК, детоксикации активных форм кислорода, являются белками теплового шока, апоптоза, ферментами семейства P450. Также впервые установлено, что каротиноиды эффективнее активируют защитные механизмы клетки у дрозофил в отсутствие стресса, в то время как флавоноиды более эффективны в условиях окислительного стресса. Принципиально важным как с теоретической, так и с практической точки зрения представляется выявление автором зависимости эффектов исследованных веществ, их влияния на продолжительность жизни и физиологические параметры животных от дозы, пола, возраста и состояния организма, от использованной модели – примечательно, что результаты не всегда совпадали у нематод и дрозофил. Как показала Е.А.Лашманова, изменения устойчивости к стрессам различной природы под действием исследованных соединений также могут существенно различаться у самцов и самок, у дрозофил и нематод. Полученные автором результаты проливают свет на природу представленных в литературе многочисленных противоречивых данных об эффективности использования каротиноидов и флавоноидов в профилактике ассоциированных со старением заболеваний,

убеждают в необходимости с исключительной осторожностью подходить к трансляции полученных на биологических моделях результатов на человека.

Таким образом, результаты проведенного Е.А. Лашмановой исследования, безусловно, обладают научной новизной, имеют как теоретическую, так и практическую значимость.

**Степень обоснованности научных положений и выводов,  
сформулированных в диссертации**

Объем, сложность и глубина проведенных исследований определили важность и новизну полученных результатов. Используемые в качестве биологических объектов модели - *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* - широко используются при исследовании механизмов старения и оценки эффективности потенциальных геропротекторов. В экспериментах, выполненных на *Drosophila melanogaster*, исследования проводились как на самках, так и самцах, что позволило выявить зависимость эффектов каротиноидов и флавоноидов от пола животных. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов и подходов, выбор которых обеспечил успешное решение поставленных задач, позволил дать объективную оценку эффективности исследованных соединений. Проведена грамотная статистическая обработка большой выборки данных.

Полученные автором результаты экспериментальной работы адекватно отражены в выводах и основных положениях, выносимых на защиту, в полной мере соответствуют полученным данным. Публикации соискателя по теме диссертации не оставляют сомнений в высоком уровне работы. Все шесть статей, в которых представлены результаты исследования, опубликованы в журналах, представленных в WOS, 5 из них опубликованы в журналах первого квартиля. Результаты работы неоднократно были представлены на зарубежных и отечественных научных конференциях, и симпозиумах.

Таким образом, можно заключить, положения и выводы полностью обоснованы представленными в экспериментальной работе данными. Сама экспериментальная работа проведена на высоком методологическом уровне, ее результаты опубликованы в высокорейтинговых международных изданиях.

### **Анализ содержания и оформления работы**

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Лашмановой Е.А. нет. Работа изложена строго логически на 145 страницах и написана хорошим литературным языком, построена по стандартному плану. Во «Введении» традиционно описано современное состояние исследований в той области науки, в которой работает автор, перечислены проблемы, заслуживающие дальнейшего изучения, поставлены цели и задачи конкретного исследования, представленного в диссертационной работе, сформулированы основные положения, выносимые на защиту по результатам работы автора. Все положения «Обзора литературы» подкреплены многочисленными ссылками на оригинальные работы различных авторов. Раздел «Материалы и методы» написан подробно, с указанием всех необходимых деталей использованных подходов. Результаты исследования подробно изложены и грамотно обсуждены с привлечением к анализу соответствующей литературы. Качество изложения и представления полученных результатов соответствует высоким стандартам. В работе имеются 9 таблиц и 49 рисунков, хорошо иллюстрирующих полученные данные.

### **Спорные и дискуссионные положения работы**

Как отмечалось ранее, принципиальных замечаний по диссертационной работе Лашмановой Е.А. не имеется. Спорные моменты в работе отсутствуют. В то же время следует отметить, что положения, выносимые на защиту, повторяют выводы и не в полной мере отражают масштабы и значимость полученных результатов. В порядке обсуждения

хотелось бы задать диссертанту несколько вопросов, которые ни в коей мере не влияют на положительную оценку диссертационной работы:

1. *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans* – достаточно широко используемые в исследованиях старения модели. Какие основные ограничения, с Вашей точки зрения, возникают при трактовке результатов оценки эффективности геропротекторов, полученных на этих моделях?
2. В работе описаны различия в эффектах соединений в зависимости от пола и возраста дрозофил. Какова природа этих различий и нет ли в литературе сведений о гендерных различиях в реакции на прием каротиноидов и/или флавоноидов у млекопитающих?
3. Позитивные эффекты исследованных веществ на дрозофилах Вы закономерно связываете с усилением экспрессии генов белков ответа на стресс, в том числе – с повышением уровня мРНК генов из семейства P450, предполагая, что это усиление может быть обусловлено гормезисом. Какие сигнальные пути могли обеспечить реализацию этого феномена? Одинаковы ли они для каротиноидов и флавоноидов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Лашмановой Екатерины Александровны «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия, выполнена на высоком уровне и, несомненно, является законченной научно-исследовательской работой. По своей актуальности, научной новизне, объему исследований и практической значимости результатов работа соответствует требованиям 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 №723,

21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650, 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Е. А. Лашманова, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Отзыв на диссертацию обсуждался на открытом семинаре лаборатории молекулярных механизмов старения (протокол № 12 от 25.03.2021 г.).

Заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Институт цитологии и генетики СО РАН»,  
доктор биологических наук, профессор

Колосова Наталия Гориславовна

Подпись д.б.н, проф. Колосовой Н.Г. заверяю:

Ученый секретарь  
ИЦиГ СО РАН

к.б.н. Г.В. Орлова

«26» марта 2021 г.



Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ФГБНУ ИЦиГ СО РАН)

Почтовый индекс и адрес: 630090, Новосибирск, Россия,  
пр. акад. Лаврентьева, 10

Телефон: +7 (383) 363-49-80

Факс: +7 (383) 333-12-78

Веб сайт: <http://www.bionet.nsc.ru>

E-mail: [kolosova@bionet.nsc.ru](mailto:kolosova@bionet.nsc.ru)

## СОГЛАСИЕ

### выступить Ведущей организацией

по диссертационной работе, защищаемой в диссертационном совете Д 521.103.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по защите кандидатских и докторских диссертаций  
197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

Специальность диссертационного совета 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Я, Колосова Наталия Гориславовна, согласна дать отзыв Ведущей организации по диссертации Лашмановой Екатерины Александровны на тему: «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

О себе сообщаю следующее:


1. Год рождения: 1949.
2. Гражданство: Российская Федерация.
3. Место работы: ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск
4. Адрес места работы, телефон, должность: 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 10; +7 (383) 363-49-63, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения
5. Ученая степень с указанием специальности: доктор биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология и биохимия - 03.01.04.
6. Ученое звание с указанием специальности: профессор по специальности 03.03.01 – физиология.
7. Список основных публикаций (6 работ за последние 5 лет):

1. Devyatkin VA, Redina OE, Muraleva NA, **Kolosova NG**. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Both Associated with Hypertension and Contributing to Accelerated-Senescence Traits in OXYS Rats. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10):3542.
2. Muraleva NA, Kozhevnikova OS, Fursova AZ, **Kolosova NG**. Suppression of AMD-Like Pathology by Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 Is Associated with a Decrease in the Accumulation of Amyloid  $\beta$  and in mTOR Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Jun 14;8(6).
3. Muraleva NA, Stefanova NA, **Kolosova NG**. SkQ1 Suppresses the p38 MAPK Signaling Pathway Involved in Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):E676.
4. Rudnitskaya E.A., Kozlova T.A., Burnyasheva A.O., Tarasova A.E., Pankova T.M., Starostina M.V., Stefanova N.A., **Kolosova N.G**. Features of Postnatal Hippocampal Development in a Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2020; 14: 533.
5. Stefanova NA, Ershov NI, Maksimova KY, Muraleva NA, Tyumentsev MA, **Kolosova NG**. The



Rat Prefrontal-Cortex Transcriptome: Effects of Aging and Sporadic Alzheimer's Disease-Like Pathology. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Jan 1;74(1):33-43.

6. Telegina S.V., Suvorov G.K., Kozhevnikova O.S., **Kolosova N.G.** Mechanisms of Neuronal Death in the Cerebral Cortex during Aging and Development of Alzheimer's Disease-Like Pathology in Rats. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(22), 5632;

Доктор биологических наук,  
профессор \_\_\_\_\_  Колосова Наталия Гориславовна  
(Подпись)

«24» февраля 2021 г.

Подпись д.б.н, проф. Колосовой Н.Г. заверяю:

Ученый секретарь  
ИЦиГ СО РАН



к.б.н. Г.В.Орлова