

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего лабораторией морфологии и электронной микроскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России»  
доктора биологических наук Бажановой Елены Давыдовны  
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)

### Актуальность темы выполненной работы

Увеличение продолжительности жизни человека и непрерывные изменения возрастной структуры общества в сторону увеличения среднего возраста населения обуславливают новые вызовы для науки, общества, мирового хозяйства. Достижение активного здорового долголетия является не только важной научной проблемой, но и приоритетной задачей правительства РФ. Понимание процесса старения и механизмов его регуляции на биологическом уровне необходимо для разработки препаратов фармакологической коррекции. Модельные организмы являются принятой в мировой научной практике экспериментальной базой для исследований, которые обеспечивают воспроизводимость результатов и возможность изолированного изучения одного или нескольких факторов научной гипотезы. Известно, что управление скоростью старения путем воздействия на отдельные гены и сигнальные пути возможно, в том числе, с помощью фармакологической коррекции.

Диссертационная работа Лашмановой Е.А. посвящена изучению геропротекторных и молекулярно-генетических эффектов флавоноидов и каротиноидов, веществ природного происхождения. В этой связи

актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения.

### **Теоретическая значимость и научная новизна работы**

В своей работе диссертант впервые показал, что каротиноид фукоксантин и флавоноиды хризин и лютеолин увеличивали параметры продолжительности жизни сразу двух модельных организмов: до 30.7% у нематод и до 49% у дрозофил. Кроме продолжительности жизни, диссертант изучил влияние исследуемых веществ и на ряд других физиологических параметров, таких как стрессоустойчивость, плодовитость и локомоторная активность. Это является достоинством работы, так как большинство научных работ по данной тематике концентрируется только на изучении параметров продолжительности жизни и стрессоустойчивости. В тоже время при анализе полученных данных об эффектах каротиноидов и флавоноидов на локомоторную активность и плодовитость дрозофил автор установила возрастные различия в эффектах изучаемых природных веществ. Например, в работе показано, что каротиноиды оказывали положительное влияние на плодовитость молодых самок дрозофил и отрицательное на особей старшего возраста. Флавоноиды, наоборот, демонстрировали максимальные положительные эффекты у самок старших возрастов. Использование дрозофил в качестве одного из модельных организмов позволило установить половые различия во влиянии данных веществ. Например, в работе продемонстрировано, что каротиноиды повышают локомоторную активность самцов. При этом эффекты этих веществ на локомоторную активность самок были менее выражены или отрицательными. В свою очередь, влияние флавоноидов на локомоторную активность дрозофил имело одинаковую направленность у обоих полов:



положительные эффекты наблюдались у молодых самцов и самок, у особей более старшего возраста они становились нейтральными или отрицательными. Также были установлены закономерности, связанные с возрастом особей.

Диссертант продемонстрировал, что оба класса соединений активируют защитные механизмы клетки. Показано, что у самок каротиноиды увеличивали уровень относительной экспрессии ряда генов, участвующих в регуляции стресс ответа (*dSir2*, *JNK*, *p53*, *Gadd45*, *Keap1*, *CncC*), детоксикации свободных радикалов (*Sod1*, *GclC*), эксцизионной репарации ДНК (*Mus210*, *Spn-B*), кодирующих белки теплового шока (*Hsp70*). У самцов эффекты были выражены слабее. При добавлении флавоноидов увеличение уровня мРНК исследуемых генов не наблюдалось, что указывает на различия в механизмах действия каротиноидов и флавоноидов.

Таким образом, данная работа имеет несомненную теоретическую значимость, так как представленные в ней данные позволяют расширить представления об эффектах каротиноидов и флавоноидов на организменном и клеточном уровнях.

### **Практическая значимость работы**

Проведенные экспериментальные исследования и сделанные на их основе выводы вносят вклад в существующее представление о влиянии каротиноидов и флавоноидов на организменном и молекулярном уровнях. Результаты диссертации представляют практическую значимость, так как выявлены перспективные вещества, предполагаемые геропротекторы, для дальнейшего изучения на млекопитающих: каротиноид фукоксантин и флавоноиды лютеолин и хризин. Полученные результаты открывают перспективы разработки фармакологических препаратов на основе этих

веществ для достижения активного долголетия и повышения устойчивости организма к стрессу.

### **Анализ обоснованности и достоверности полученных данных**

Диссертационная работа Лашмановой Е.А. имеет высокий научно-методический уровень. Тщательный анализ научной литературы по теме исследования служил методологической базой для экспериментальной части работы. Определив, что зачастую проблемой исследований по выявлению влияния веществ на продолжительность жизни организмов является вопрос невоспроизводимости результатов на других модельных организмах, диссертант использовал в своем исследовании сразу два модельных организма. В рамках диссертационного исследования с помощью применения разнообразных методов исследований собран обширный массив экспериментальных данных. Корректные статистические методы использовались для обработки первичных результатов. Таким образом, достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Выводы диссертации полностью отражают полученные результаты. Результаты исследований были доложены на ряде международных научных конференций и опубликованы в рецензируемых журналах, реферируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и имеет классическое построение: состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, выводов и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 249 источников, из них 238 на иностранных языках.



Качество оформления диссертационной работы высокое, диссертация логично построена и написана хорошим языком, читается с интересом.

В первой главе «Обзор литературы» автор достаточно объективно представляет данные о процессе старения, о существующих геропротекторах и изученных механизмах их действия. Автором проведена глубокая литературная систематизация проблемы, сделан критический анализ.

Во второй главе «Материалы и методы» автор подробно излагает дизайн каждого из этапов проведенного исследования, позволяющий при необходимости воспроизвести их. Применены адекватные методы статистической обработки экспериментальных данных. Используемые автором методы полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

В главах «Результаты» и «Обсуждение результатов» автор представляет и систематизирует результаты исследований среди уже известных научных данных. Отдельно стоит отметить большой объем проведенных исследований и глубину анализа полученных данных.

Выводы, сформулированные в диссертационной работе, а также положения, выносимые на защиту, отражены в результатах исследований. Они ясно считываются из приведенных в работе таблиц, рисунков, и интерпретации полученных соискателем данных.

### **Вопросы и замечания к работе**

Существенных замечаний к работе нет. В порядке научной дискуссии имеются следующие вопросы к автору.

1. В обзоре литературы автор пишет, что “существует связь между активацией защитных механизмов клетки и ПЖ организма“. Для каротиноидов автором установлено, что они увеличивают экспрессию генов стрессоустойчивости у самок дрозофил (Рис. 37, 38). При этом в

большинстве случаев для самок увеличения их стрессоустойчивости не зафиксировано (Рис. 19-21). С чем автор это связывает?

2. На основании полученных данных автор рекомендует каротиноид фукоксантин и флавоноиды лютеолин и хризин “для дальнейшего изучения на моделях млекопитающих“. Какие, по мнению автора, модельные объекты млекопитающих могли бы быть использованы в дальнейших исследованиях?

3. Автор в подглаве «Практическая значимость работы» пишет: «Обнаруженные нами положительные эффекты каротиноидов и флавоноидов на параметры продолжительности жизни двух модельных организмов указывают на консервативность механизмов их действия...» Однако, чтобы показать консервативность механизмов действия, нужно не только обнаружить эти механизмы у эволюционно старых видов, но и показать их у эволюционно молодых видов, как минимум по литературным данным. Есть ли подобные работы?

4. С моей точки зрения не совсем правильно использовать термин “фекундность” по отношению к дрозофилам, так как фекундность – это способность к живорождению.

5. Количество выводов неоправданно большое за счет дробления их и включения в них подробностей, относящихся к результатам работы и описанным в главе «Результаты». В 8 и 9 выводах вероятно, следовало привести функциональное значение исследуемых генов и полученных изменений. Положения, выносимые на защиту, сформулированы лучше.

6. В диссертации выполнен анализ большого количества литературных источников, однако среди них современных работ, входящих в 5-летний интервал (2016-2020), очень мало, лишь около 6%. Очевидно, что тема является актуальной, в настоящее время есть множество работ по сходной тематике, и автору следовало бы использовать результаты более



современных исследований для литературного обзора и сравнения с собственными результатами.

В качестве замечаний можно отметить некоторые грамматические и синтаксические неточности (недостаток запятых, стилистические погрешности, например, стр. 20 диссертации, строка 4 снизу – «производные из растений», надо – «производные растений»).

Вопросы и замечания являются дискуссионными и не снижают общей положительной оценки проведенной исследовательской работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат в полном объеме отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Исходя из вышесказанного можно заключить, что диссертационная работа Лашмановой Екатерины Александровны «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*» актуальна, представленные в ней результаты обоснованы, достоверны и имеют несомненную теоретическую и практическую значимость.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Лашмановой Екатерины Александровны соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от

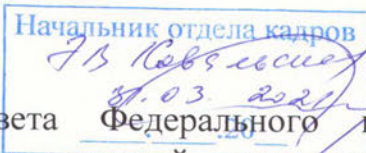
24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 30.07.2014 №723, 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650, 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Официальный оппонент  
Заведующий лабораторией морфологии  
и электронной микроскопии Федерального  
государственного бюджетное учреждение  
«Научно-клинический центр токсикологии имени  
академика С.Н. Голикова Федерального  
медико-биологического агентства»  
доктор биологических наук  
специальность: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология



Е.Д. Бажанова

Подпись Е.Д. Бажановой заверяю

Ученый секретарь ученого совета  Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени  
академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического  
агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), д.б.н.



Зорина Вероника Николаевна

« 31 » \_марта\_ 2021 г.

Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России)

Почтовый индекс и адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

Телефон: 8 (812) 365-06-80

Факс: 8 (812) 365-06-80

Веб сайт: <http://www.toxicology.ru> ; E-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)



## СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

диссертационной работы, 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, Бажанова Елена Давыдовна, согласна быть официальным оппонентом 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: 1965.
2. Гражданство: Российская Федерация.
3. Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России).
4. Адрес места работы, телефон, должность: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, +7(812) 338-67-99, заведующий лабораторией морфологии и электронной микроскопии.
5. Ученая степень с указанием специальности: доктор биологических наук по специальности 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология.
6. Ученое звание с указанием специальности: нет.
7. Список основных публикаций (8 работ за последние 5 лет):

1. Влияние цитофлавина на процессы апоптоза нейронов коры головного мозга у мышей на модели физиологического и патологического старения / **Е.Д. Бажанова**, Ю.О. Соколова, Д.Л. Теплый // Архив патологии. 2019. Т. 81. № 4. С. 59-65 <https://doi.org/10.17116/patol20198104159>
2. Фармакологическая коррекция изменений уровня апоптоза нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса и пинеалоцитов у крыс при старении и стрессе / Л.К. Хужахметова, Д.Л.Теплый, **Е.Д. Бажанова** // Успехи геронтологии. Т. 32. № 6. 2019. С. 915-922. [http://gerontology.ru/netcat\\_files/userfiles/10/AG\\_2019-32-06.pdf](http://gerontology.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-06.pdf)
3. Воздействие цитофлавина на локомоторный и психоэмоциональный статус при физиологическом и патологическом старении /Соколова Ю.О., Теплый Д.Л., Анисимов В.Н., **Бажанова Е.Д.** // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 2. С. 367-372. doi: 10.34922/AE.2020.33.2.021


4. Околочасовые ритмы и оксидативный стресс в ткани лимфатических узлов в онтогенезе / Рожкова И.С., Теплый Д.Л., **Бажанова Е.Д.** // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 4. С. 771-777. doi: 10.34922/АЕ.2020.33.4.021
5. Участие FAS- и TNF-зависимых путей в механизмах апоптоза в гипоталамусе при физиологическом и патологическом старении / **Бажанова Е.Д.**, Анисимов В.Н. // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 1. С. 34-39. [http://www.gersociety.ru/netcat\\_files/userfiles/10/AG\\_2020-33-01.pdf](http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2020-33-01.pdf)
6. Динамика уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / Литовченко А.В., **Бажанова Е.Д.**, Чистякова О.В. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56. № 7. С. 630.
7. АКТ-, ERK-, NF-КВ-сигнальные каскады в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса при старении у мышей со сверхэкспрессией HER2/NEU / **Бажанова Е.Д.**, Теплый Д.Л., Хужахметова Л.К., Анисимов В.Н. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56. № 6. С. 447-455. DOI: 10.31857/S0044452920060029
8. Functional imbalance of glutamate- and gabaergic neuronal systems in the pathogenesis of focal drug-resistant epilepsy in humans / Sazhina T.A., Sitovskaya D.A., Zabrodskaya Y.M., **Bazhanova E.D.** // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020. Т. 168. № 4. С. 529-532. DOI: [10.1007/s10517-020-04747-3](https://doi.org/10.1007/s10517-020-04747-3)

Доктор биологических наук

  
(Подпись) Бажанова Елена Давыдовна  
Начальник отдела кадров  
«24» февраля 2021 г.  
Э.Д. Бажанова  
25.03.2021

Подпись д.б.н. Бажановой Е.Д. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), д.б.н.

  
Зорина Вероника Николаевна



## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

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)

(192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1)

	Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства (ведомства), города, должность)	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Шифр	Основные работы
1	2	3	4	5	6	7	8
	Бажанова Елена Давыдовна	1965, РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического	Доктор биологических наук, 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология (биологические науки)		03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология	Влияние цитофлавина на процессы апоптоза нейронов коры головного мозга у мышей на модели физиологического и патологического старения / <b>Е.Д. Бажанова</b> , Ю.О. Соколова, Д.Л. Теплый // Архив патологии. 2019. Т. 81. № 4. С. 59-65 <a href="https://doi.org/10.17116/patol20198104159">https://doi.org/10.17116/patol20198104159</a>

			<p>агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России),  заведующий лабораторией морфологии и электронной микроскопии</p>			<p>Фармакологическая коррекция изменений уровня апоптоза нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса и пинеалоцитов у крыс при старении и стрессе / Л.К. Хужахметова, Д.Л.Теплый, <b>Е.Д. Бажанова</b> // Успехи геронтологии. Т. 32. № 6. 2019. С. 915-922.  <a href="http://gerontology.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-06.pdf">http://gerontology.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2019-32-06.pdf</a></p> <p>Воздействие цитофлавина на локомоторный и психоэмоциональный статус при физиологическом и патологическом старении /Соколова Ю.О., Теплый Д.Л., Анисимов В.Н., <b>Бажанова Е.Д.</b> // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 2. С. 367-372.</p>
--	--	--	--	--	--	---



						<p>Околочасовые ритмы и оксидативный стресс в ткани лимфатических узлов в онтогенезе / Рожкова И.С., Теплый Д.Л., <b>Бажанова Е.Д.</b> // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 4. С. 771-777.</p> <p>Участие FAS- и TNF-зависимых путей в механизмах апоптоза в гипоталамусе при физиологическом и патологическом старении / <b>Бажанова Е.Д.</b>, Анисимов В.Н. // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33. № 1. С. 34-39.</p> <p>Динамика уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с фармако-резистентной эпилепсией / Литовченко А.В., <b>Бажанова</b></p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>Е.Д., Чистякова О.В. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56. № 7. С. 630.</p> <p>АКТ-, ERK-, NF-КВ-сигнальные каскады в нейронах супраоптического и паравен-трикулярного ядер гипоталамуса при старении у мышей со сверхэкспрессией HER2/NEU / <b>Бажанова Е.Д.</b>, Теплый Д.Л., Хужахметова Л.К., Анисимов В.Н. / Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020. Т. 56. № 6. С. 447-455.</p> <p>Functional imbalance of glutamate- and gabaergic neuronal systems in the pathogenesis of focal drug-resistant epilepsy in humans / Sazhina T.A., Zabrodskaia Y.M.,</p>
--	--	--	--	--	--	--



							<b>Bazhanova E.D.,</b> Sitovskaya D.A.// Bul. Exp. Biology and Medicine. 2020. T. 168. № 4. С. 529-532.
--	--	--	--	--	--	--	--

Согласна на обработку персональных данных \_\_\_\_\_




Бажанова Е.Д.

«24» февраля 2021 г.

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, +7(812) 338-67-99

Подпись д.б.н. Бажановой Е.Д. заверяю:

Начальник отдела кадров  
  
29.03.2021



Ученый секретарь ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), д.б.н.



Зорина Вероника Николаевна

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Глотова Андрея Сергеевича  
на диссертационную работу Лашмановой Екатерины Александровны  
на тему «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты  
каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и  
*Caenorhabditis elegans*», представленную к защите на соискание  
ученой степени кандидата биологических наук по специальности:  
14.01.30 – геронтология и гериатрия**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Понимание механизмов старения на организменном и клеточном уровне, а также разработка и систематизация методов, позволяющих достичь активного долголетия с сохранением высокого качества жизни, является актуальной проблемой современной геронтологии и гериатрии. Потребление в пищу веществ, обладающих геропротекторными свойствами, является доступным решением для продления периода активной здоровой жизни населения и, следовательно, актуальной научной проблемой. Хорошо изученные модельные организмы являются наиболее подходящей экспериментальной базой для выявления эффектов веществ на показатели продолжительности жизни и стрессоустойчивости. Выполненная соискателем Лашмановой Е.А. диссертационная работа представляет комплексное исследование геропротекторных свойств на продолжительность жизни, физиологические и молекулярно-генетические механизмы веществ класса каротиноидов (фукоксантин,  $\beta$ -каротин) и флавоноидов (хризин, лютеолин, нарингин). Данные вещества распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности. Несмотря на известные антиоксидантные, противовоспалительные, и нейропротекторные свойства каротиноидов и флавоноидов, результаты выполненных ранее исследований зачастую носят неоднозначный характер, а механизмы, приводящие к полученным результатам, окончательно не выяснены.

В диссертационной работе автор исследует эффекты каротиноидов и флавоноидов на двух модельных организмах, определяет влияние различных концентраций исследуемых веществ на экспрессию генов стресс-ответа, показатели стрессоустойчивости, активности, плодовитость.



### **Теоретическая значимость и научная новизна работы**

Использование одновременно двух модельных организмов в работе является отличительной чертой данной работы, ее неоспоримым достоинством, так как продемонстрированные однонаправленные эффекты сразу у двух организмов указывают на универсальность действия соединений. Е.А. Лашмановой впервые получены представляющие высокий научный интерес данные о положительном влиянии фукоксантина, хризина и лютеолина на продолжительность жизни *D. melanogaster* и *C. elegans*, увеличивающих медианную и максимальную продолжительность жизни нематод до 28-31%, дрозофил – до 27-49%. Рекомендовано дальнейшее изучение данных соединений на млекопитающих. Автором установлено, что изучаемые соединения способны активировать защитные механизмы клетки. Показано, что каротиноиды активируют эти механизмы в отсутствие стресса, то есть являются горметинами, тогда как флавоноиды ускоряют их активацию в условиях стресса. Такой вывод сделан автором на основании данных демонстрирующих, что  $\beta$ -каротин и фукоксантин при отсутствии стресса повышали уровень мРНК генов *dSir2*, *JNK*, *p53*, *Mus210*, *spn-B*, *Gadd45*, *Hsp70*, *Sod1*, *GclC*, *Keap1* и *cncC*, а флавоноиды не оказывали влияния на экспрессию данных генов. В экспериментах с линией дрозофил, у которых флуоресцирующий зеленый белок транскрибируется с промотора гена *GstD1*, было обнаружено, что скорость активации *GstD1* увеличивается по сравнению с контролем в условиях окислительного стресса.

В экспериментах по изучению влияния соединений на физиологические показатели жизнеспособности *D. melanogaster* (продолжительность жизни, локомоторная активность, плодовитость) было показано наличие половых и возрастных особенностей в эффектах соединений.

В целом полученные данные имеют большую теоретическую значимость, так как вносят существенный вклад в имеющиеся знания об эффектах каротиноидов и флавоноидов на организм, позволяют по-новому оценить уже имеющиеся в литературе сведения.

### **Практическая значимость работы**

Полученные в работе Лашмановой Е.А. результаты, свидетельствующие о положительных эффектах каротиноида фукоксантина и флавоноидов хризина и лютеолина на параметры



продолжительность жизни двух модельных организмов, позволяют рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования на моделях млекопитающих. Результаты работы служат основой для дальнейших исследований данных соединений, направленных на установление возможности использования их для увеличения активного долголетия.

### **Анализ обоснованности и достоверности полученных данных**

В работе представлен большой объем экспериментальных данных, достоверность которых не вызывает сомнения. Экспериментальная часть работы выполнена на хорошем уровне с применением современных методов. Она базируется на тщательно проработанном большом объеме имеющейся научной литературы по тематике исследования. Использование двух модельных организмов является несомненным преимуществом данной работы и позволило продемонстрировать консервативность наблюдаемых эффектов на продолжительность жизни. Многие методики, использованные в работе, являются трудоемкими. Объем полученных данных достаточен для статистической обработки. Методы статической обработки подобраны корректно. Высокий уровень полученных данных подтверждается публикацией результатов в ведущих научных журналах, индексируемых в международных базах данных, и хорошей цитируемостью данных работ научным сообществом.

### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Материал диссертации изложен на 145 страницах машинописного текста, включает 9 таблиц и 49 рисунков. Диссертационная работа построена по традиционному плану. Включает введение, три главы, обсуждение результатов, выводы и список цитированной литературы, состоящий из 249 источников, в том числе 238 на иностранных языках. Следует отметить аккуратное оформление диссертации, логичный и выверенный текст.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, четко формулирует цель исследования и задачи, обеспечивающие реализацию поставленной цели, определяет научную новизну, практическую значимость, и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава «Обзор литературы» знакомит читателя с современным состоянием научной проблемы. После прочтения обзора не остается сомнений в том, что диссертант хорошо ориентируется в тематике своего



исследования, умеет работать с научной литературой, аналитически анализирует и систематизирует имеющиеся в литературе сведения. Обзор литературы включает в себя три подраздела, в первом из которых изложены общие представления о процессе старения, рассмотрена взаимосвязь между активацией защитных механизмов клетки и продолжительностью жизни организма. Во втором подразделе автор систематизирует сведения о внутриклеточных сигнальных путях, влияющих на регуляцию продолжительности жизни. В третьем подразделе автор рассматривает актуальные работы, касающиеся поиска веществ, которые могут фармакологически влиять на показатели продолжительности жизни и стрессоустойчивости. Материал главы основан на анализе более двух сотен отечественных и зарубежных источников, что свидетельствует о тщательном анализе проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы» приведено обоснование выбора модельных организмов. Описанная методология дает читателю четкое представление об объеме выполненной работы, а также о ее экспериментальной специфике. Выбор методик логичен и соответствует задачам, поставленным автором. Относительно короткая продолжительность жизни модельных организмов позволяет проводить сравнительные исследования концентраций веществ относительно группы контроля.

В главе «Результаты» четко изложены полученные данные экспериментальной работы. Основные результаты представлены графически, что облегчает их интерпретацию. В ходе экспериментов Лашманова Е.А. установила, что каротиноид фукоксантин и флавоноиды хризин, лютеолин, нарингин показали статистически значимое позитивное влияние на продолжительность жизни модельных организмов. Поскольку автор отдельно оценивал влияние веществ на особи модельных организмов в зависимости от пола, что является, правильным, соискателю удалось установить, что эффекты каротиноидов в большей степени выражены у самок, чем самцов. Следует отметить большой объем проведенных исследований, а также глубину анализа полученных данных.

В главе «Обсуждение результатов» автор диссертационной работы проводит анализ полученных данных, сопоставляет собственные результаты с опубликованной научной базой по данной проблематике, определяет место полученных результатов в общей картине знаний. Положения, выносимые на защиту, и выводы, сформулированные в конце



работы, являются прямым результатом исследований, и непосредственно следуют из их интерпретации.

Материалы автореферата полностью отражают содержание диссертации.

### **Замечания и вопросы к диссертационной работе**

Серьезных замечаний к диссертации не имею. В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. Существует большое количество природных веществ. Почему именно данные природные вещества автор выбрал для исследования? Каковы, по мнению автора, недостатки и преимущества природных соединений перед синтезированными?
2. Согласно полученным данным эффекты фукоксантина более выражены, чем бета-каротина. Чем Вы это объясните?
3. Как Вы предполагаете, будет ли действие данных соединений эффективно у человека, ведь получено увеличение продолжительности жизни только на 30-50%?
4. Хотелось бы пожелать диссертанту на будущее углубить часть по молекулярным механизмам и проверить (например, с помощью вертерн-блоттинга) привело ли увеличение мРНК к увеличению белка в системе.

Незначительные замечания: излишнее использование сокращений (например, в задачах).

Эти вопросы ни в коем случае не влияют на высокую положительную оценку работы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Лашмановой Екатерины Александровны «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по актуальности выбранной темы, объему выполненных исследований, научной новизне, достоверности и обоснованности



результатов, высокой значимости полученных данных для фундаментальной науки, и, в перспективе, также для медицины, 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, Лашманова Екатерина Александровна, несомненно, заслуживает присуждения ей степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Официальный оппонент  
доктор биологических наук,  
руководитель отдела геномной  
медицины ФГБНУ «Научно-  
исследовательский институт  
акушерства, гинекологии  
и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Глотов Андрей Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

Телефон: +78126795551

Адрес сайта: <https://ott.ru/>

E-mail: [anglotov@mail.ru](mailto:anglotov@mail.ru)

«02» апреля 2021 г.

Подлинность подписи А.С. Глотова заверяю  
Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-  
исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии им. Д.О.  
Отта»,



кандидат медицинских наук

Капустин Роман Викторович

*Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», <https://ott.ru/>, тел. +7 (812) 325-32-20, E-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru).*



## СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

диссертационной работы, 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, Глотов Андрей Сергеевич, согласен быть официальным оппонентом 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: 1979.
2. Гражданство: Российская Федерация.
3. Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта".
4. Адрес места работы, телефон, должность: 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, +7 (812) 679-55-51, руководитель отдела геномной медицины.
5. Ученая степень с указанием специальности: доктор биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.
6. Ученое звание с указанием специальности: нет
7. Список основных публикаций (6 работ за последние 5 лет):
  1. Pharmacogenetics of type 2 diabetes-progress and prospects / *Nasykhova Yu.A., Tonyan Z.N., Mikhailova A.A., Danilova M.M., Glotov A.S.* – DOI: 10.3390/ijms21186842 // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21. № 18. P. e6842. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6842> (дата обращения: 15.03.2021)
  2. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов / *Косякова О.В., Беспалова О.Н., Сейидова Ч.И., Глотов А.С.* // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 3. С. 18-23.
  3. О некоторых генетических детерминантах сосудистых реакций при имитации ныряния у человека / *Баранова Т.И., Берлов Д.Н., Глотов А.С., Глотов О.С., Заварина Л.Б., Качанова Т.А., Подъячева Е.Ю., Намозова С.Ш., Шлейкина А.В.* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019. Т. 55. № 3. С. 208-210.
  4. Генетические детерминанты адаптивных сердечно-сосудистых реакций при имитации ныряния у человека / *Баранова Т.И., Берлов Д.Н., Глотов А.С., Глотов О.С., Заварина Л.Б., Качанова Т.А., Намозова С.Ш., Подъячева Е.Ю., Шлейкина А.В.* // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 7. С. 845-855.



5. Next-generation sequencing of matched ectopic and eutopic endometrium identifies novel endometriosis-related genes / *Predeus A.V., Vashukova E.S., Glotov A.S., Danilova M.M., Osinovskaya N.S., Malysheva O.V., Shved N.Y., Ganbarli N., Yarmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Baranov V.S.* // Russian Journal of Genetics. 2018. Vol. 54. № 11. P. 1358-1365.
6. Identification of novel candidate markers of type 2 diabetes and obesity in russia by exome sequencing with a limited sample size / *Barbitoff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykhova Y.A., Polev D.E., Shuvalova A.R., Glotov A.S., Predeus A.V., Sarana A.M., Scherbak S.G., Glotov O.S., Vasiliev E.V., Urazov S.P., Gladyshev D.V., Pokrovskaya M.S., Sivakova O.V., Meshkov A.N., Drapkina O.M.* – DOI 10.3390/genes9080415 // Genes. 2018. Vol. 9. № 8. P. e415. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/9/8/415> (дата обращения: 15.03.2021)

Доктор биологических наук

Глотов Андрей Сергеевич

(Подпись)

«24» февраля 2021 г.

Подпись д.б.н Глотова А.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»  
к.м.н. Р.В. Капустин





## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Лапшиной 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) (192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1)

	Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства (ведомства), города, должность)	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Шифр	Основные работы
1	2	3	4	5	6	7	8
	Готов Андрей Сергеевич	1979, РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта"	Доктор биологических наук, 03.02.07 – Генетика (биологические науки)		03.02.07 – Генетика	Rhaptaecogenetics of type 2 diabetes-progress and prospects / <i>Nasyklova Yu.A., Tompa Z.N., Mikhailova A.A., Danilova M.M., Gotov A.S.</i> – DOI: 10.3390/jims21186842 // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21. № 18. P. e6842. – URL: <a href="https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6842">https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6842</a> (дата обращения: 15.03.2021)
							Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов / <i>Косякова О.В., Весталова О.Н., Сейддова Ч.И., Готов А.С.</i> // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 3. С. 18-23.

							<p>О некоторых генетических детерминантах сосудистых реакций при имитации ныряния у человека / Баранова Т.И., Берлов Д.Н., Глотов А.С., Глотов О.С., Заварина Л.Б., Качанова Т.А., Подьячева Е.Ю., Намозова С.Ш., Шлейкина А.В. // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019. Т. 55. № 3. С. 208-210.</p> <p>Генетические детерминанты адаптивных сердечно-сосудистых реакций при имитации ныряния у человека / Баранова Т.И., Берлов Д.Н., Глотов А.С., Глотов О.С., Заварина Л.Б., Качанова Т.А., Намозова Е.Ю., Шлейкина А.В. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 7. С. 845-855.</p> <p>Next-generation sequencing of matched eotopic and eutopic endometrium identifies novel endometriosis-related genes / Predeus A.V., Vashkova E.S., Glotov A.S., Danilova M.M., Ostinovskaya N.S., Malyshova O.V., Shved N.Y., Gambarti N., Yartmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. // Russian Journal of Genetics. 2018. Vol. 54. № 11. P. 1358-1365.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---



						<p>Identification of novel candidate markers of type 2 diabetes and obesity in russia by exome sequencing with a limited sample size / <i>Varbiloff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykova Y.A., Polev D.E., Shivalova A.R., Glotov A.S., Predeus A.V., Sarapa A.M., Scherbak S.G., Glotov O.S., Vasiliev E.V., Urazov S.P., Gladyshev D.V., Rokovskaya M.S., Sivakova O.V., Meshkov A.N., Dvarkina O.M.</i> – DOI 10.3390/genes9080415 // Genes. 2018. Vol. 9. № 8. P. e415. – URL: <a href="https://www.mdpi.com/2073-4425/9/8/415">https://www.mdpi.com/2073-4425/9/8/415</a> (дата обращения: 15.03.2021)</p>
--	--	--	--	--	--	--

Согласен на обработку персональных данных \_\_\_\_\_ Готов А.С.

«24» февраля 2021 г.

Адрес: 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, +7 (812) 679-55-51

Подпись д.б.н. Глотова А.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта»  
К.М.н. Капустин Р.В.



*(Handwritten signature in blue ink)*