

## ОТЗЫВ

на автореферат 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

Актуальность научных исследований, направленных на изучение возможностей влияния на процессы старения живых организмов, не нуждается в дополнительной аргументации, а молодые исследователи, берущиеся за такие исследования, вызывают восхищение и позволяют надеяться на реальность достижения положительного практического результата.

В полной мере это относится к диссертационной работе Лашмановой Е.А., выполненной в рамках проблемы возможности влияния на процессы старения фармакологически. Научные изыскания автора в этой области геронтологии на физиологическом и молекулярно-генетическом уровне в отношении вещества из классов каротиноидов и флавоноидов позволяют приблизиться к пониманию механизмов старения, возможностей их использования для влияния на показатели продолжительности жизни, стрессоустойчивости и плодовитости модельных организмов *Drosophila melanogaster* L. и *Caenorhabditis elegans* Maupas, относящихся к разным типам царства Животных.

Представленные в автореферате результаты работы имеют не вызывающие сомнений научную новизну и практическую значимость. Автором убедительно продемонстрировано, что каротиноид фукоксантин и флавоноиды хризин и лютеолин увеличивают продолжительность жизни указанных организмов. В экспериментах на дрозофилах также выявлены различия в эффектах данных веществ в зависимости от возраста и пола организма.

Получить такие результаты автору позволил большой объем выполненных исследований, включающих помимо линий дикого типа изучаемых видов, использование мутантных линий, облегчающих решение поставленных задач, их научную интерпретацию.

Автором изучено влияние двух каротиноидов и трех флавоноидов на продолжительность жизни, на устойчивость к голоданию, окислительному стрессу и гипертермии, на плодовитость и двигательную активность, а также на экспрессию 15-ти (для каротиноидов) и 18-ти (для флавоноидов) генов стресс-ответа, на некоторые другие реакции.

Полученные результаты в допустимом для автореферата объеме обсуждаются с точки зрения их сравнения с литературными данными и возможных молекулярно-генетических механизмов наблюдаемых эффектов.

Работа Лашмановой Е.А. выполнена на хорошем методическом уровне. По автореферату видно, что автор освоил целый ряд современных кропотливых и трудоемких методик. Статистическая обработка проведена грамотно. Выводы экспериментально обоснованы. Положения, выносимые на защиту, полностью согласуются с полученными данными экспериментальной работы и вытекают из выводов.

Форму представления автореферата нельзя назвать традиционной. В него включен раздел «Список цитированной литературы», что, на мой взгляд, существенно повышает ценность автореферата.

С другой стороны, несколько портит впечатление увлечение автора англицизмами. Так используемое автором слово фекундность вполне можно заменить на плодовитость, тем более что дрозофила считается типичным примером яйцекладущих насекомых, с факультативным живорождением.

Также хочется задать следующий вопрос: для вещества  $\beta$ -каротина наблюдаются положительные эффекты на продолжительность жизни *D. melanogaster*, но не *C. elegans*. Чем, по мнению автора, это обусловлено?

Ознакомившись с авторефератом считаю, что диссертационная работа Лашмановой Е.А. «Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*», представленная на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия, по своей актуальности, научной новизне, объему экспериментального материала, получен-

ным результатам и сделанным выводам отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук.

Профессор кафедры защиты и карантина растений  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный аграрный  
университет»,  
доктор биологических наук  
(специальности 03.02.07 - генетика и  
03.02.05 - энтомология, 1997 г),  
профессор

Анисимов Анатолий Иванович

Подпись Анисимова А.И. заверяю  
Проректор по научной, инновационной и  
международной работе, доктор с.-х. наук Надежда Александровна Цыганова



«31» марта 2021 г.

Адрес организации: Россия, Санкт-Петербург, 196601, г. Пушкин, Петербургское шоссе, дом 2  
Тел./факс: +7 (812) 470-04-22  
E-mail: [anisimov\\_anatoly@mail.ru](mailto:anisimov_anatoly@mail.ru)  
Веб-сайт: <https://spbgau.ru>

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации**  
**Лашмановой Екатерины Александровны**  
**«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**

Диссертационная работа Е.А.Лашмановой посвящена актуальной проблеме изучения возможности фармакологического влияния на процесс старения и увеличения продолжительности здоровой жизни. В работе исследовано влияние пяти соединений из двух классов веществ (каротиноидов и флавоноидов) на показатели продолжительности жизни и ряд физиологических параметров у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*.

Достоинством работы является рассмотрение влияния каротиноидов и флавоноидов на организменном уровне (оценка параметров продолжительности жизни и стрессоустойчивости) с использованием двух модельных организмов, для определения консервативности наблюдаемых эффектов.

В исследовании впервые выявлено, что каротиноид фукоксантин и флавоноиды хризин и лютеолин оказывают влияние на параметры продолжительности жизни модельных организмов. Указанные вещества увеличивали медианную и/или максимальную продолжительность жизни нематод до 30,7% и 27,6%, дрозофил – до 49% и 26,6% соответственно. Впервые выявлены эффекты исследуемых веществ у дрозофил на экспрессию ряда генов белков стресс-ответа – числом 15 (для каротиноидов) и 18 (для флавоноидов). Показано, что эффекты каротиноидов и флавоноидов на показатели продолжительности жизни и уровень экспрессии генов более выражены у самок, чем у самцов. Положительное влияние веществ на плодовитость самок и локомоторную активность самцов снижалось с возрастом особей. Полученные результаты существенно дополняют знания о влиянии двух классов распространенных в природе веществ – каротиноидов и флавоноидов на организм в целом и углубляют понимание их регуляторных эффектов на клеточном уровне.

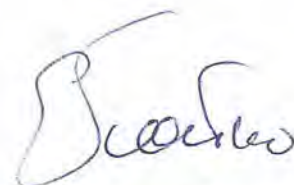
В диссертационной работе Лашмановой Е.А. использованы современные методы анализа, результаты опубликованы в журналах с высоким импакт-фактором и представлены на ряде международных конференций.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК, в частности требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а ее автор Лашманова Е.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Заведующий отделом  
экологической и медицинской физиологии  
Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН  
доктор медицинских наук, профессор  
03.03.01 - физиология  
Бойко Евгений Рафаилович



Подпись *Бойко Евгений*  
*Рафаиловича* заверяю  
Документовед ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН  
*Лашманова Е.А.*  
*29 марта 2021*

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения  
Российской академии наук Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный  
центр Уральского отделения Российской академии наук»

Адрес: 167982 Республика Коми, г.Сыктывкар, ГСП-2, ул.  
Первомайская, 50

Телефон: +7(8212) 24-00-85

эл.адрес: [boiko60@inbox.ru](mailto:boiko60@inbox.ru)

Сайт <http://physiol.komisc.ru>

## О Т З Ы В

На автореферат 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.

Научная работа Е.А. Лашмановой посвящена изучению крайне актуального вопроса современной биологии и медицины – возможности модулирования процессов старения при помощи потребляемых с пищей природных биологически активных соединений. Е.А. Лашмановой были поставлены и успешно решены задачи по анализу воздействия двух классов таких веществ, каротиноидов и флавоноидов, на продолжительность жизни и ряд других показателей приспособленности (стрессоустойчивость, плодовитость и двигательную активность) двух модельных видов животных, *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. Е.А. Лашманова убедительно продемонстрировала, что ряд изученных соединений оказывал влияние на уровень экспрессии ассоциированных со старением генов стресс-ответа, а также увеличивал медианную и/или максимальную продолжительность жизни нематод и самок дрозофил. С моей точки зрения, особый интерес представляет обнаруженное Е.А. Лашмановой повышение плодовитости молодых самок и двигательной активности молодых самцов дрозофилы под воздействием каротиноидов. Не исключено, что эти два изменения связаны между собой, и каротиноиды изменяют не только общую двигательную активность самцов, но и стимулируют их половую активность, что может стать одним из возможных направлений дальнейшего развития исследований.

К недостаткам автореферата можно отнести некоторую небрежность формулировок. Так, автор использует оригинальный термин «фекундность» вместо плодовитости, никак не поясняя необходимость его введения. Не приведено полное название использованного в работе репортерного гена глутатион-S-трансферазы, используется только аббревиатура *GstD1*. Кроме того, в «Выводы» не включены результаты решения второй части задачи №5, поставленной в работе, – по отсутствию эффекта флавоноидов на продолжительность жизни мутантной линии нематод с делецией в гене *aak-2* (расшифровка названия которого также не приводится). В выводе №9 отсутствует указание вида, на котором получен результат.

Однако указанные недочеты не снижают научной ценности работы, выполненной на отличном методическом уровне. Выводы, сделанные в

работе, обоснованы и соответствуют поставленным задачам и экспериментальным данным, представленным в автореферате. Полагаю, что диссертационная работа Е.А. Лашмановой соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и автор заслуживает присуждения искомой степени.

г.н.с. лаборатории генетики стресса ИЦиГ СО РАН,  
с.н.с., д.б.н. (03.02.05 – энтомология, 03.02.07 – генетика)

Груntenко Наталия Евгеньевна



Подпись Груntenко Н.Е. заверяю:  
Заведующий канцелярией  
23 марта 2021 г.

Кичеева Наталья Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)  
Почтовый адрес: 630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д.10  
Телефон: +7(383) 363-49-80, Факс: +7(383) 333-12-78  
E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru, <http://www.bionet.nsc.ru>  
nataly@bionet.nsc.ru (Груntenко Наталия Евгеньевна)

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации**  
**Лашмановой Екатерины Александровны**  
**«ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ**  
**ЭФФЕКТЫ КАРОТИНОИДОВ И ФЛАВОНОИДОВ У *DROSOPHILA***  
***MELANOGASTER* И *CAENORHABDITIS ELEGANS*»,**  
**представленной на соискание ученой степени кандидата**  
**биологических наук 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Актуальность работы Лашмановой Е.А., посвященной проблемам фармакологической коррекции процесса старения, не вызывает вопросов. В рамках проведенного исследования изучено влияние растительных соединений (5 веществ) из классов каротиноиды и флавоноиды на показатели продолжительности жизни *C. elegans* и *D. melanogaster*. Выявлены эффекты соединений на физиологические показатели (стрессоустойчивость, плодовитость, локомоторная активность) и экспрессию ряда генов стресс-ответа на модельных животных. Лашмановой Е.А. установлено, что положительное действие оказывали каротиноид фукоксантин и флавоноиды – хризина и лютеолина. Рекомендовано их дальнейшее исследование на млекопитающих. Полученные данные новые и вносят вклад в развитие представлений о механизмах влияния биологически активных веществ, проявляющих геропротекторные свойства на продолжительность жизни.

В целом работа выполнена на хорошем методологическом уровне. Существенных замечаний к содержанию и оформлению автореферата у меня нет. Таблицы и рисунки хорошо иллюстрируют полученные экспериментальные данные. Результаты данного исследования опубликованы в высокорейтинговых зарубежных изданиях, апробированы на ряде международных и отечественных конференциях и симпозиумах.

Считаю, что диссертационная работа Лашмановой Е.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г.



№ 335, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Заведующий лабораторией молекулярных механизмов биологической адаптации  
Института молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта  
доктор биологических наук,  
профессор (молекулярная биология – 03.01.03)



Михаил Борисович Евгеньев

Подпись М.Б. Евгеньева заверяю

Должность заверяющего

*Учёный секретарь ИМБ РАН*



ФИО заверяющего

*Евгеньев М.Б.*

«10» 03 2021 г.

Полное наименование учреждения: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук

Адрес: ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

Телефон: 8(499)135-23-11, 8(499)135-11-60

Факс: факс: 8 (499) 135-14-05

e-mail: misha672001@yahoo.com

Веб-сайт: <http://www.eimb.ru>

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации**  
**Лашмановой Екатерины Александровны**  
**«Геропротекторные и молекулярно-генетические эффекты**  
**каротиноидов и флавоноидов у *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis***  
***elegans*», представленной на соискание ученой степени кандидата**  
**биологических наук 14.01.30 – геронтология и гериатрия**

Поиск методов увеличения продолжительности жизни организмов и достижение активного долголетия являются актуальными задачами современной биологии и медицины. Фармакологическая коррекция является одним из подходов для решения данной задачи. Диссертационная работа Лашмановой Е.А. посвящена изучению влияния природных растительных веществ каротиноидов и флавоноидов, известных своими антиоксидантными свойствами. Хотя в литературе имеются сведения об исследовании влияния этих классов соединений на продолжительность жизни отдельных организмов, полученные результаты неоднозначны, а молекулярные механизмы наблюдаемых эффектов слабо изучены. В этом отношении, диссертационная работа Лашмановой Е.А. своевременна и актуальна. Она не только расширяет знания о влиянии каротиноидов и флавоноидов на показатели продолжительности жизни, но раскрывают механизмы наблюдаемых эффектов. С практической точки зрения, полученные данные открывают перспективы для использования исследованных веществ для поддержания активного долголетия.

Важно отметить комплексный подход в данной работе. Лашманова Е.А. провела всестороннее исследование влияния флавоноидов и каротиноидов на показатели продолжительности жизни, плодовитости, локомоторной активности, и устойчивости к различным видам стресса двух модельных организмов – *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*. Установила половые особенности в реакции дрозофил на изучаемые вещества. Выявила влияние флавоноидов и каротиноидов на экспрессию ряда генов, участвующих в детоксикации активных форм кислорода, репарации ДНК, стресс-ответе, апоптозе, а также генов белков теплового шока. Экспериментальные данные, представленные в автореферате, дифференцируют влияние исследуемых веществ на показатели в зависимости от пола модельных организмов. Автором показана статистическая значимость полученных результатов. Оценка влияния комбинаций веществ с меняющимися во времени концентрациями на функциональные и молекулярно-генетические показатели долголетия, является одним из

возможных направлений продолжения исследования по теме диссертационной работы.

Диссертационная работа Лашмановой Е.А. полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Лашманова Е.А. заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Научный сотрудник лаборатории геномной изменчивости  
Института молекулярной генетики  
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»  
кандидат биологических наук (специальность: 03.02.07 - генетика)

Рыбина Ольга Юрьевна

Подпись О. Ю. Рыбиной заверяю.

Заместитель директора  
Института молекулярной генетики  
Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт»,  
доктор биологических наук, профессор



  
Сломинский Петр Андреевич

«11» марта 2021 г.

Полное наименование учреждения: Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт»

Адрес: 123182 Москва площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Телефон: 8 (499)196-0000, 8 (499)196-0006

Факс:

e-mail: flybee@mail.com

Веб-сайт: <https://img.ras.ru/ru>