

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.088.01  
(Д 002.214.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ  
ГЕНЕТИКИ ИМ. Н.И. ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 20 октября 2022 протокол № 37

О присуждении Катковой-Жукоцкой Ольге Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Нематоды *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения влияния генетического контроля метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина» по специальности 1.5.7. – генетика принята к защите «08» июля 2022 г., протокол № 23, диссертационным советом 24.1.088.01 (Д 002.214.01.) на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН), 119991, ГСП-1 Москва, ул. Губкина, д. 3, приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11.04.2014.

Соискатель Каткова-Жукоцкая Ольга Александровна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила ГОУ ВПО Российский Государственный Медицинский Университет Росздрава (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава), ей присуждена квалификация «Врач-кибернетик» по специальности «Медицинская кибернетика». С 2006 по 2009 год обучалась в аспирантуре ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (кафедра общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, специальность - генетика).

Диссертационная работа Катковой-Жукоцкой Ольги Александровны выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) в лаборатории генетической регуляции метаболических процессов.

В период подготовки диссертации и по настоящее время Каткова-Жукоцкая О.А. работает в должности младшего научного сотрудника в ИМБ РАН.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 21 декабря 2021 года Федеральным государственным бюджетным учреждением «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Научный руководитель диссертационной работы – доктор биологических наук, профессор Миронов Александр Сергеевич, заведующий лабораторией генетической регуляции метаболических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:**

- **Манухов Илья Владимирович**, доктор биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», г. Долгопрудный.

- **Закатаева Наталия Павловна**, кандидат биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией №2 АО Научно-исследовательский институт «Аджиномото-Генетика» (АО «АГРИ»), г. Москва

Официальные оппоненты дали положительные отзывы. Заданы вопросы, высказаны незначительные замечания и комментарии, относящиеся скорее к оформлению работы, в частности, к редакционным недочетам. В большинстве своем, замечания носят рекомендательный характер, не снижают значения представленных в диссертации результатов. Есть один вопрос к автору: какие из результатов, полученных в исследованиях на модели «*C. elegans* – бактерия», с большой долей вероятности могут быть перенесены на модель «*H. sapiens* – бактерия», а какие нет, и какие различия в метаболизме *C. elegans* и человека могут повлиять на точность такой аппроксимации? Ответы на вопрос, все замечания и комментарии представлены в стенограмме заседания.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, в своем положительном заключении, подписанным Демидюком И. В., доктором

химических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), доцентом, профессором РАН, заместителем директора по научной работе, заведующим лабораторией функциональной энзимологии Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ), указано, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте описания и достоверности полученных результатов полностью соответствует всем требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация является законченным научным исследованием, представляющим новые данные, ценные как для фундаментальной науки, так и для практики. Диссертация выполнена на высоком научном уровне. Выводы и заключения обоснованы. Диссертация в целом не вызывает серьезных замечаний. Замечания в основном редакционного характера. Ответ на отзыв представлен в стенограмме заседания.

Соискатель имеет 3 публикации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, 1 патент. Кроме того, результаты работы были представлены на трех международных конференциях.

Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Gusarov I., Pani B., Gautier L., Smolentseva O., Eremina S., Shamovsky I., Katkova-Zhukotskaya O., Mironov A., Nudler E. Glycogen controls *Caenorhabditis elegans* lifespan and resistance to oxidative stress // Nat. Commun. – 2017. – V. 8. – P. 15868.

2. Каткова-Жукоцкая О.А., Еремина С.Ю., Шакулов Р.С., Миронов А.С. Выращивание *Caenorhabditis elegans* на газоне бактерий *Escherichia coli*, дефектных по синтезу терминальных оксидаз *bo'* и *bd-I*, увеличивает продолжительность жизни нематод // Генетика. – 2019. – Т. 55, N 12. – С. 1487-1490.

3. Gusarov I., Shamovsky I., Pani B., Gautier L., Eremina S., Katkova-Zhukotskaya O., Mironov A., Makarov A.A., Nudler E. Dietary thiols accelerate aging of *C. elegans* // Nat. Commun. – 2021. – V. 12. – P. 4336.

Патент:

1. Еремина С.Ю., Шостак Н.Г., Зеленцова Е.С., Каткова-Жукоцкая О.А., Лобанов К.В., Шакулов Р.С., Фуников С.Ю., Миронов А.С., Евгеньев

М.Б., Карпов В.Л., Нудлер Е.А. Геропротектор для модельных животных. Патент РФ №2639500 от 21.12.2017.

**На автореферат диссертации отзывы прислали:**

1. Зацепина Ольга Георгиевна – доктор биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации, ИМБ РАН, г. Москва. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Козин Сергей Александрович – доктор биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, ведущий научный сотрудник лаборатории конформационного полиморфизма белков в норме и патологии, ИМБ РАН, г. Москва. Отзыв положительный, без замечаний.
3. Морозов Алексей Владимирович – кандидат биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, старший научный сотрудник, ИМБ РАН, г. Москва. Отзыв положительный, без замечаний.
4. Полуэктова Елена Ульриховна – доктор биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, главный научный сотрудник Института общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН. Отзыв положительный, без замечаний.
5. Складнев Дмитрий Анатольевич – доктор биологических наук по специальности 1.5.6. – биотехнология, профессор, Главный научный сотрудник лаборатории выживаемости микроорганизмов ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии, Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН. Отзыв положительный, без замечаний.
6. Тимковский Андрей Леонидович – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией биополимеров, Научно-исследовательский центр «Курчатовский институт», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», Отделение молекулярной и радиационной биофизики, г. Гатчина. Отзыв положительный, без замечаний. Есть вопрос (выходящий за рамки данной работы и относящийся к экологической проблеме взаимодействия двух популяций; интересно узнать мнение диссертанта). Меня удивило присвоение обозначения «комменсальный» бактериальной микрофлоре, а не нематод. Из-за того, что бактерии используют нематод для заселения (в кишечнике) и существования? По аналогии, скажем, с лишайником? Но пока влияние

микробиоты на организм хозяина не было известно, именно нематода получала пользу от сосуществования, используя микрофлору как источник пищи. А теперь уже стали известными ещё многие выгодные для нематоды последствия. А хоть какую-то пользу получает и микробиота (живая!), имея место для существования. Так что я убеждён, что сосуществование данной пары популяций – это отнюдь не комменсализм, а мутуализм или хотя бы протокооперация, когда оба партнёра получают хоть какую-то выгоду. Ответ на вопрос представлен в стенограмме заседания.

7. Лившиц Виталий Аркадьевич – доктор биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, Профессор Геномного Центра (ГосНИИГенетика) НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва. Отзыв положительный, с перечислением недостатков в тексте автореферата (всего 3):

1. Не все мутанты *C. elegans*, используемые в опытах, представлены в Таблице 1.

2. Смысл представленных на рисунках 4.2 и 4.3 схем, несмотря на многословные подписи к ним, не просто понять читателю, так же, как и конструирование штамма AM2020 АИКАР (на рисунке 5.2).

3. Некоторые термины автор использует не вполне адекватно установившемуся их значению. Так, говорится о том, что для *C. elegans* «живые бактерии представляют собой как основной источник пищи, так и комменсальную кишечную микрофлору». Как известно, микроорганизмы-комменсалы, (буквально — сотрапезники) являются симбионтами, которые получают одностороннюю выгоду от симбиоза, не нанося ущерба организму хозяина. В данном случае совершенно ясно, что выгоду получает только поедающая бактерии нематода, в кишечнике которой они разрушаются. В связи с этим у меня возникает вопрос: что известно о действительно симбионтных бактериях нематоды и возможен ли какой-либо метаболизм *B. subtilis* в условиях её кишечника, к тому же, очевидно, анаэробных? Ответы на все замечания представлены в стенограмме заседания.

Выбор официальных оппонентов определяется их большим опытом в области генетики и молекулярной биологии, а также наличием публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по тематике работы.

Выбор ведущей организации обосновывается высоким уровнем проводимых в ней исследований в области молекулярной генетики, а также высоким профессиональным уровнем сотрудников.

**Диссертационный совет отмечает,** что соискателем проведено масштабное исследование различных путей влияния метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина с использованием комбинированной межвидовой модели «*C. elegans* – бактерия», которая сочетает в себе преимущества нематод и бактерий как модельных систем.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что результаты исследования позволяют расширить знания о молекулярных механизмах влияния метаболизма бактерий на жизнедеятельность организма-хозяина. Как пример межвидовой сигнализации продемонстрирована роль бактериального оксида азота в жизнедеятельности нематод, что подчеркивает большое значение бактерий для организма-хозяина. Впервые установлено положительное влияние мутаций в генах, контролирующих аэробное дыхание в *E. coli*, на продолжительность жизни нематод. Автор интерпретирует эти данные в рамках концепции митохондриального гормезиса. Продемонстрировано снижение продолжительности жизни нематод при постоянном употреблении экзогенных антиоксидантных добавок (в том числе полученных из микробиоты), что подтверждает важную роль наличия сбалансированного уровня антиоксидантов для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Также было продемонстрировано, что наряду с сокращением продолжительности жизни, глюкоза обуславливает устойчивость нематод к действию оксидантов (таких как диамид и паракват). В результате проведенной работы впервые показано, эндогенное накопление глюкозы в форме гликогена играет принципиальную роль в сокращении продолжительности жизни в условиях высокого потребления глюкозы. На основе полученных результатов сделано заключение, что именно гликоген является ответственным за быстрое восстановление глутатиона и детоксикацию активных форм кислорода в присутствии высокой концентрации глюкозы. Исследована роль АМФ-зависимой протеинкиназы в регуляции продолжительности жизни *C. elegans* и впервые продемонстрировано, что регуляторный метаболит АИКАР (активатор АМФ-зависимой протеинкиназы) обладает геропротекторным эффектом на модели *C. elegans*. Полученный штамм-продуцент АИКАР В.

*subtilis*, обладающий свойствами пробиотика, значительно увеличивает продолжительность жизни *C. elegans*. Таким образом, результаты проведенной работы демонстрируют преимущества использования пробиотиков для продления жизни хозяина (по сравнению с использованием выделенных из них активных метаболитов), а полученный штамм-продуцент доказывает перспективность использования модифицированных бактерий для осуществления положительного влияния на жизнедеятельность особей и коррекции различных метаболических нарушений. Таким образом, совокупность полученных результатов существенно углубляет знания о важной роли метаболической активности микробиоты в жизнедеятельности организма-хозяина.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики:** продемонстрированные в работе преимущества использования штаммов-продуцентов подчеркивают важное значение бактерий для организма-хозяина, а полученный и изученный в результате работы штамм-пробиотик *B. subtilis* AM2020 АИКАР↑ доказывает перспективность использования искусственно сконструированных штаммов-продуцентов регуляторных метаболитов и может рассматриваться как перспективный кандидат для разработки эффективных препаратов с целью коррекции различных метаболических нарушений и осуществления положительного влияния на жизнедеятельность организмов. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на углубление фундаментальных знаний о механизмах влияния метаболизма бактерий на жизнедеятельность организма-хозяина.

**Оценка достоверности результатов исследования:** диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с применением современных генетических, микробиологических и биохимических методов. Все методы, использованные в исследовании, подробно описаны в работе. Результаты исследования представлены в виде 3-х статей в рецензируемых журналах и 1-го патента. Промежуточные и итоговые результаты представлены на международных конференциях.

**Личный вклад соискателя** заключается в выполнении большей части исследований. Автор принимал личное участие на всех этапах выполнения работы, участвовал в планировании и проведении всех экспериментов, обработке



и интерпретации полученных результатов, формулировке выводов, подготовке публикаций и представлении результатов на конференциях. Эксперименты по транскриптомике проводились совместно с сотрудниками лаборатории Е.А. Нудлера Медицинского Центра Нью-Йоркского университета (США).

Диссертация Катковой-Жукоцкой Ольги Александровны «Нематоды *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения влияния генетического контроля метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина» полностью соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 23 сентября 2013 года.

На заседании 20 октября 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Катковой-Жукоцкой Ольге Александровне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук по специальности 1.5.7. - генетика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15 человек, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
Ученый секретарь  
диссертационного совета

  
Захаров-Гезехус И.А.  
  
Горячева И.И.

«20» октября 2022 года

Подписи Захарова-Гезехуса И.А. и Горячевой И.И. удостоверяю

  
Директор ИОГен РАН  
Кудрявцев А.М.