

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени
Кандидата биологических наук Смирновой Светланы Владимировны на тему:
«Влияние дейтерия на генотоксические эффекты химических
соединений в клетках *Escherichia coli*» по специальности 1.5.7 -
генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Смирновой Светланы Владимировны посвящена исследованию модифицирующего действия дейтерия на активность химических генотоксикантов в прокариотической клетке. Исследование влияния дейтерия на биологические системы и вызываемых им генетических эффектов особенно актуальны, поскольку в настоящее время в рамках адьювантной противоопухолевой терапии активно разрабатываются дейтерированные препараты. Применение подобных препаратов приводит на уровне организма к смещению изотопных градиентов, влияя на биохимические, клеточные и генетические процессы. Несмотря на длительную историю изучения влияния тяжелого изотопа водорода на живые организмы и значительный прогресс в данной теме, исследований эффектов дейтерия на уровне генетических процессов пока недостаточно.

Научная новизна работы

В рамках диссертационной работы Смирновой С. В. впервые исследуется модифицирующее действие D₂O на генотоксическое воздействие химических соединений и УФ. Впервые изучено с помощью специфических lux-биосенсоров влияние D₂O на индукцию экспрессии генов, отвечающих за разные этапы SOS-репарации в клетках *Escherichia coli*. Впервые исследовано действие дейтерия на активацию экспрессии ада-регулона алкилирующими соединениями: метилметансульфонатом, N-нитрозо-N-метилмочевинной и стрептозотоцином.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа Смирновой С. В. построена по традиционному плану и включает: «Введение», в котором обосновывается актуальность исследования, приведены цель и задачи, описаны объекты и предмет исследования, научная новизна работы, приведены основные положения, выносимые на защиту, отражены личный вклад автора, степень достоверности и апробации полученных результатов; «Обзор литературы» (глава I), «Материалы и методы» (глава II), «Результаты и обсуждения» (глава III), состоящей из 4-х разделов, «Заключение», «Выводы», «Список литературы» и «Приложение». Работа изложена на 135 страницах (с использованием шрифта Times New Roman, 14-ый кегль, с полуторным интервалом), содержит 16 рисунков и 17 таблиц. Список литературы включает 243 источника, в том числе 232 иностранных.

В первой главе «Обзор литературы» проведен глубокий анализ научной литературы по современному состоянию исследуемой научной области. Особое внимание уделено влиянию дейтерия на биологические системы и вызываемых им генетических эффектов. Также проанализирована научная литература, посвященная SOS-ответу у *E. coli*, и определение генотоксических эффектов химических соединений с помощью тест-систем на основе люминесцентных бактерий. Обзор литературы достаточно полно отражает проблематику настоящего исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны объекты исследования, используемые в работе реактивы и материалы, экспериментальные методы, методы математической обработки полученных данных. Проведено обоснование выбора штаммов бактерий и индукторов. Работа выполнена на хорошем методическом уровне.

В экспериментальной третьей главе диссертационной работы представлена доказательная база правомочности сделанных автором выводов и аргументирована новизна полученных результатов. Результаты экспериментальной работы проиллюстрированы таблицами и графиками, отражающими найденные в работе закономерности влияния дейтерия на генотоксические эффекты исследованных химических соединений в бактериальной клетке.

В «Заключении» диссертант подводит итоги работы и дает оценку их фундаментального и прикладного значения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые изучено влияние D₂O на индукцию экспрессии генов, отвечающих за разные этапы SOS-репарации в клетках *E.coli*. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы для более детального понимания механизмов репарации.

Обнаружено потенцирующее действие дейтерия для 16 исследованных химических соединений с мутагенным действием, 10 из которых используются в качестве фармпрепаратов, что может быть использовано в медицинской практике для усиления их эффекта.

Результаты исследования

Диссертационная работа Смирновой С. В. написана понятным научным языком и хорошо иллюстрирована. Все поставленные задачи исследования выполнены. Выводы, сделанные в работе, соответствуют цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, подтверждены результатами диссертационного исследования. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК. В целом работа представляет собой законченное научное исследование, актуальность и новизна которого не вызывает сомнений. Однако к работе имеется ряд вопросов и замечаний.

Замечания и вопросы

1) Текст работы содержит некорректные словосочетания, опечатки и орфографические ошибки.

2) В литературном обзоре прекрасно описан SOS-ответ в клетках *E. coli* и, на мой взгляд, несколько небрежно изложена информация о lux-биосенсорах.

3) Некоторые вещества способны негативно влиять непосредственно на белки-репортеры биосенсора. Исследовалось ли подобное влияние тестируемых веществ на бактериальную люциферазу?

4) В работе исследовалось потенцирующее действие дейтерия для 10 фармакологических препаратов, однако при этом не проводились измерения минимальной подавляющей концентрации (МПК) препаратов.

5) Пункт 4 «Выводы» содержит утверждение «Предварительное дейтерирование клеток *E. coli* в среде с содержанием D₂O 7,5% приводит к повышению летального действия 4-НХО, H₂O₂ и УФ на бактерии...», однако соответствующих расчетов не приводится.

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования Светланы Владимировны на тему: «Влияние дейтерия на генотоксические эффекты химических соединений в клетках *Escherichia coli*». Содержание диссертации полностью соответствует п.п. 9-11, 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлениями

Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, ред. от 01.10.2018 г. №1168, ред. от 20.03.2021 г. №426) специальности 1.5.7 - генетика, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Смирнова Светлана Владимировна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 - генетика.

Мелькина Ольга Евгеньевна,
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник Лаборатории Генетики бактерий
ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
Адрес института: 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.
тел.: 8-495-315-01-47
e-mail: compleanno@mail.ru

МОЕ
06.12.2023г

Подпись О.Е. Мелькиной заверяю:
Главный ученый секретарь
НИЦ «Курчатовский институт»
Борисов Кирилл Евгеньевич



/Борисов К.Е./