

В диссертационный совет 24.1.108.03
ФГБУН Федерального исследовательского
центра проблем химической физики и
медицинской химии РАН (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Цветиковой Софьи Андреевны «Исследование биологических свойств бактериального экзополисахарида колановой кислоты», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия

Актуальность диссертационной работы

Бактериальные полисахариды и их биологическая активность активно изучаются из-за их значительного потенциала применения в медицине и биотехнологии. Использование бактериальных полисахаридов в медицине в основном обусловлено их способностью влиять на иммунные клетки, но также имеются данные о антипролиферативных, антиоксидантных и противомикробных свойствах. Таким образом, исследование бактериальных полисахаридов в целом наиболее актуально при разработке вакцин и ранозаживляющих материалов.

Среди известных бактериальных полисахаридов выделяется колановая кислота, активно изучаемая в мировом научном сообществе в последние годы. Это связано с ее предположительно геропротекторными свойствами, описанными в работе 2017 года на примере нематод и дрозофил (Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CJ, et al. Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity [published correction appears in Cell. 2018 May 3;173(4):1058]. Диссертационная работа Цветиковой С.А. посвящена анализу свойств

колановой кислоты в клеточных линиях млекопитающих и ее эффектам в моделях мышей. Несмотря на то, что влияние колановой кислоты на продолжительность жизни позвоночных оценено не было, данные о её свойствах *in vitro* и *in vivo* являются актуальными и могут быть использованы в дальнейших научных исследованиях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Цветиковой С.А. представляет собой научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Все разделы диссертации взаимосвязаны и логически последовательны. Диссертационная работа изложена на 103 страницах, включает 25 рисунков и 17 таблиц.

Во введении автор адекватно обосновывает актуальность и степень разработанности темы исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Сформулированные задачи соответствуют поставленной цели и позволяют оценить биологические свойства колановой кислоты, хотя дополнительные исследования позволили бы получить больше информации о ее цитотоксичности и токсичности в животных моделях. Апробация работы была проведена успешно, дополнительно значимость работы подчеркивается полученным грантом Комитета по науке и высшей школы г. Санкт-Петербурга, однако автору рекомендуется прокомментировать, почему результаты были представлены на конференциях в 2019–2021 году.

Обзор литературы написан полно и корректно, автор использует современные и более давние источники. Глубоко проанализированы биологические свойства полисахаридов в целом, в том числе приведены новейшие данные об их влиянии на иммунитет и антипролиферативных

свойствах. Стоит отметить глубину анализа биологических свойств объекта исследования, колановой кислоты, а также лаконичность автора в изложении материала. К недостаткам обзора литературы можно отнести отсутствие раздела о применении бактериальных полисахаридов в моделях мышей и других млекопитающих.

В главе «Материалы и методы исследования» детально описаны методы, которые адекватны поставленным задачам и цели диссертационного 4 исследования. Важно отметить разнообразие используемых методов исследования, выполненных лично автором и с участием коллег, что также подробно описано. Полученные результаты обработаны с помощью адекватных методов статистического анализа.

В главе «Результаты исследования» подробно изложены и обсуждаются данные, полученные при решении каждой из поставленных задач. Автор разработал и описал пять протоколов выделения колановой кислоты, различающихся условиями культивирования. Однако не обоснована необходимость анализа эффективности культивирования при pH 6,5, учитывая, что в изначальном исследовании, где был описан штамм, использовали pH 4,5 (Wu H, Chen S, Ji M, Chen Q, Shi J, Sun J. Activation of colanic acid biosynthesis linked to heterologous expression of the polyhydroxybutyrate pathway in *Escherichia coli*. *Int J Biol Macromol*. 2019;128:752-760.).

Автор описывает эффекты колановой кислоты *in vitro* в пяти клеточных линиях: HCT-116, IMR-32, HPF, C2C12 и Vero. Несмотря на широкий диапазон исследуемых концентраций колановой кислоты в МТТ-тесте, жизнеспособность клеток сохранялась, однако не объяснено, почему не исследовались более высокие концентрации полисахарида для анализа цитотоксичности. Далее авторы детально описывают влияние колановой кислоты на свойства линии C2C12, используя при этом адекватный для первичной оценки набор методов.

В работе описано исследование субхронической токсичности колановой кислоты в концентрациях 0,1–1 мг/г в модели мышей. Хотя в работе не объясняется, почему не проводилось исследование острой токсичности полисахарида, полученные результаты указывают на вероятную низкую токсичность вещества с дозозависимым эффектом. Авторы предполагают, что наблюдаемые изменения состояния мышей (изменение шерсти, относительных масс внутренних органов) при высоких концентрациях могут быть связаны как с прямым влиянием колановой кислоты, так и присутствия контаминантов в образце, например, эндотоксина. Рекомендация для авторов в дальнейших исследованиях использовать хроматографический метод очистки при исследовании свойств полисахаридов. Отдельно стоит подчеркнуть достоинство этой работы в качественной статистической обработке данных на животных моделях, в будущем рекомендуется также рассмотреть применение теста Данна в аналогичных экспериментах.

В работе впервые продемонстрировано влияние колановой кислоты на физическую активность мышей. Несмотря на то, что описанная вариация теста вынужденного плавания не является общепринятой мировой практикой, авторы ссылаются на источник методики, поэтому его использование можно считать обоснованным. Полученные результаты описывают статистически значимое изменение физической активности мышей в первом заплыве, а также снижение времени второго заплыва (показатель выносливости) к окончанию эксперимента.

Дополнительно авторы описывают влияние колановой кислоты на изменение ультраструктуры миокарда мыши. Отмечается увеличение количества везикул на изображениях и наличие признаков митофагии у животных, получавших колановую кислоту. Однако при этом не зафиксировано изменения морфологии митохондрий, что не соответствует выводам работы Nan с соавт. 2017.

Представленные результаты соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Автор впервые провел скрининг биологических эффектов колановой кислоты в клеточных линиях млекопитающих и в моделях мышей, что является значимым вкладом в исследовании свойств полисахаридов в целом и колановой кислоты как биологически активного вещества в частности. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены согласно требованиям нормативных документов. Содержание автореферата диссертации в полной мере отражает основные аспекты диссертационной работы. Цель, задачи, положения, выносимые на защиту и выводы, приведённые в автореферате, соответствуют таковым в диссертации. В отзыве перечислены некоторые замечания и вопросы, однако их наличие не умаляет значимости диссертационного исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и заключений

Представленные в диссертации результаты получены на достоверном количестве экспериментального материала с использованием современных биохимических и клеточных методов исследования, что подтверждается 7 соответствующим статистическим анализом. Выводы соответствуют полученным результатам. Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений, так как автор впервые проанализировал эффекты колановой кислоты в моделях клеточных линий млекопитающих и мышей. Ключевые положения диссертации опубликованы в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах Scopus и Web of Science. Тема исследования поддержана грантом Комитета по науке и высшей школы Санкт-Петербурга. Материалы работы успешно представлены на 6 международных и всероссийских научных конференциях.

Заключение

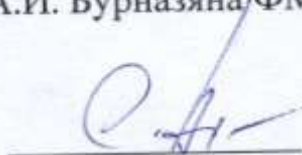
Таким образом, диссертация Цветиковой Софьи Андреевны на тему «Исследование биологических свойств бактериального экзополисахарида

колановой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача исследования биологической активности бактериального полисахарида колановой кислоты. Диссертация Цветиковой Софьи Андреевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), а её автор Цветикова Софья Андреевна достойна присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «Биохимия».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Абдуллаев Серажутдин Абдуллаевич



03.12.2024 г.

Контактные данные:

Телефон, адрес электронной почты: 8 (499) 190-94-40. saabdullaev@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.5.1. Радиобиология

Рабочий почтовый адрес 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46

Подпись С.А. Абдуллаева удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

Доктор медицинских наук

Голобородько Евгений Владимирович

