

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.001.07 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «АДЫГЕЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 19 декабря 2014 г. № 1

О присуждении Золотухину Петру Владимировичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Особенности окислительного статуса и регуляции транскрипта в процессе беременности» по специальности 03.03.01 – «Физиология» (биологические науки) принята к защите 16.10.2014, протокол № 1/1 диссертационным советом Д 212.001.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Адыгейский государственный университет» Минобрнауки России, 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208, приказ о создании диссертационного совета №714/нк от 02.11.2012 г.

Соискатель Золотухин Петр Владимирович 1988 года рождения, в 2011 году окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» и в 2014 году окончил обучение в аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет», работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» Минобрнауки России.

Диссертация выполнена в Академии биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор Шкурат Татьяна Павловна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии, кафедра генетики, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Колмакова Татьяна Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кафедра медицинской биологии и генетики, заведующая кафедрой;

2. Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Буравковой Людмилой Борисовной, доктором медицинских наук, профессором, ГНЦ РФ ИМБП РАН, ученым секретарем, указала, что цель и задачи исследования сформулированы автором конкретно и четко; поставленные в работе задачи решены на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов, адекватных поставленной задаче. В рамках исследования разработан принципиально новый аналитический подход для изучения регуляции транскриптома при беременности, основанный на применении карты интерактома окислительного статуса. Научная интерпретация полученных данных обуславливает высокую степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором в диссертации. Научные положения и рекомендации логично вытекают из выводов, соответствуют цели, задачам и содержанию диссертации. В качестве замечаний отмечаются необоснованно длинный вывод 4; отсутствие необходимости включать в вывод 3

диапазоны уровня тиоредоксина 1 в крови; первый пункт Практических рекомендаций выходит за рамки диссертационной работы и требует большего обоснования; отсутствует строгое обоснование того, что относится к термину “минорно-эффекторные нарушения”. В отзыве отмечается, что высказанные замечания ни в коей мере не снижают положительной оценки данной диссертационной работы.

Соискатель имеет 62 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 39 работ; опубликованных в рецензируемых научных изданиях, 12. Общий объем опубликованных работ составил 10,05 п.л. (авторский вклад 6,27 п.л.).

Наиболее значимые работы:

1. Zolotukhin, P. Oxidative status interactome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy / P. Zolotukhin, Y. Kozlova, A. Dovzhik, K. Kovalenko [et al.] // *Molecular BioSystems*. – 2013. – No. 8. (9) - P. 2085-2096.

2. Zolotukhin, P. Oxidative status shifts in uterine cervical incompetence patients / P. Zolotukhin, A. Aleksandrova, A. Goncharova, A. Shestopalov [et al.] // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. - 2014. - No. 2. - P. 98-104.

3. Zolotukhin, P. Testing the Concept of the Interatomic Status of the NFE2L2/AP1 Pathway as a Systemic Biomarker for Examination Stress / P.V. Zolotukhin, A.D. Dovzhik, U.A. Lebedeva, O.N. Kuzminova [et al.] // *Molecular Diagnosis and Therapy*. - 2014. - No. 3. - P. 355-369.

4. Золотухин, П.В. Положительный контур мочево́й кислоты, гомоцистеина, NOX и XOR: нефрологические аспекты / П.В. Золотухин, В.К. Чмыхало, М.С. Макаренко, С.А. Коринфская [и др.] // *Нефрология*. - 2014. - № 5. - С. 16-22.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности ФГУБОУ ВПО “Тюменский государственный университет” Н.Н. Гребневой и доктора биологических наук, профессора кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности ФГУБОУ ВПО “Тюменский государственный университет” Н.М. Фатеевой; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии ГБОУ

ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ Я.А. Хананашвили; доктора биологических наук, профессора, директора Института естественных наук ФГАОУ ВПО «Волгоградский государственный университет» А.Б. Мулика; доктора медицинских наук, профессора, директора мелицинского института ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет» С.П. Лысенкова.

Все отзывы на автореферат положительные. В них отмечается соответствие заявленной специальности, а также актуальность, теоретическая и практическая значимость диссертации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о механизмах поддержания гомеостаза при беременности, заключающаяся в постепенной смене с течением гестации вклада отдельных контуров антиоксидантных систем в формирование окислительного статуса, обогащающая научную концепцию о механизмах физиологического и дисфункционального течения беременности;

предложены нетрадиционный подход к использованию отдельных маркеров окислительного статуса (мочевой кислоты, гомоцистеина, их композитного показателя, а также тиоредоксина 1) для установления особенностей функционирования адаптивных каскадов при беременности; оригинальные суждения по методологии анализа транскриптомных данных на основе интерактомики; оригинальные суждения по роли неокислительно-стрессорных нарушений окислительного статуса в развитии дисфункциональных осложнений гестации;

доказано наличие закономерностей изменения функционирования каскадов окислительного статуса в процессе гестации и при дисфункциональных ее нарушениях, заключающееся в падении к концу физиологической гестации и возрастании при неразвивающейся беременности роли контуров антиоксидантной систе-

мы, зависящих от тиоредоксина 1, а также дисфункции прооксидантных систем при истмико-цервикальной недостаточности;

введена измененная трактовка понятия “окислительный стресс” как гетерогенного варианта окислительного статуса, представляющего собой различные варианты соотношений между про- и антиоксидантными системами клетки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны качественные и количественные изменения характеристик окислительного статуса в процессе беременности, а также вовлеченность нарушений работы отдельных категорий клеточных систем в развитие дисфункциональных отклонений ранней и поздней гестации, расширяющие представление об особенностях и физиолого-биохимических механизмах течения беременности;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс интерактивных, физиологических, биохимических и молекулярно-генетических методов исследования, а также методов статистической обработки результатов, в том числе оригинально разработанных алгоритмов построения и анализа интерактивной карты окислительного статуса и применения интерактивной функциональной категоризации при оценке результатов профилирования транскриптома;

изложены тенденции изменения характера окислительного статуса в процессе беременности; доказательства вовлечения снижения прооксидантной емкости крови беременной женщины в развитие дисфункционального нарушения беременности второго триместра;

раскрыты несоответствия между функционированием про- и антиоксидантных систем при дисфункциональных отклонениях беременности, в том числе дисбаланс, выражающийся в гиперактивности прооксидантной и гипоактивности антиоксидантной систем крови при самопроизвольном прерывании беременности, гипоактивации прооксидантной системы крови при истмико-цервикальной недостаточности, смещение транскриптома в сторону подавления активности фактора 2, родственному эритроидному фактору 2, при тяжелом гестозе, которые позволяют разработать новые подходы к диагностике и терапии осложнений гестации;

изучены связи между характером окислительного статуса и течением беременности; причинно-следственные связи между функционированием антиоксидантной системы и работой контуров обратных связей, включающих тиоредоксин 1; факторы повышенного риска инициации окислительного стресса при беременности;

проведена модернизация существующих алгоритмов построения интерактивных карт, состоящая в повышении строгости отбора данных, введении требования полноценности и достаточности интерфейса; алгоритмов анализа транскриптомных данных - путем введения функциональной категоризации на основе интерактивных категорий.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены технологии прогнозирования и диагностики осложнений беременности на основе панели геномных и постгеномных маркеров в практику женской консультации МЛПУЗ “Городская больница № 20” г. Ростова-на-Дону, женской консультации МЛПУЗ “Городская поликлиника № 42” г. Ростова-на-Дону, кафедры акушерства и гинекологии № 1 РостГМУ, г. Ростов-на-Дону; проведение анализа на содержание тиоредоксина 1 в плазме и сыворотке крови как дополнительного маркера для оценки окислительного статуса организма пациента в практику КДЛ ЗАО “Наука”, г. Ростов-на-Дону; оценка последствий окислительных повреждений ДНК сперматозоидов при применении вспомогательных репродуктивных технологий в практику ООО “Центр Репродукции Человека и ЭКО”, г. Ростов-на-Дону; подход системно-биологического изучения окислительного статуса для медицинских целей при проведении практических и лекционных занятий на кафедре акушерства и гинекологии № 1 РостГМУ, г. Ростов-на-Дону; системно-биологический подход при чтении общих и специальных курсов на факультете биологических наук Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону;

определены перспективы и направления применения разработанного соискателем системно-биологического подхода на основе интерактомики окислительного статуса для фундаментальной физиологии, диагностики и фармакологии;

пределы аналитической применимости отдельных показателей окислительного статуса;

создана модель эффективного применения знаний о молекулярно-биологических и клеточно-физиологических основах формирования окислительного статуса у человека, базирующаяся на создании интерактивной карты и поиске с помощью нее регуляторных механизмов, обеспечивающих реализацию функций систем окислительного статуса;

представлены разработанные соискателем методические рекомендации по созданию интерактивных карт и анализу данных транскриптомного профилирования.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные результаты получены на сертифицированном оборудовании и реактивах необходимой квалификации (чистоты) и сроков годности отечественных и зарубежных фирм;

теории, лежащие в основе диссертационного исследования, построены на принципах и положениях основоположников учений о системном подходе, сигнальных каскадах;

идея подхода к применению метода и интерпретации данных интегральной оценки окислительного статуса базируется на анализе практических данных и обобщении передового опыта в биохимии окислительно-восстановительных процессов;

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, представленных в отечественных и зарубежных источниках и базах данных биологической информации;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, относительно общей динамики отдельных показателей окислительного статуса в процессе беременности, а также относительно особенностей оценки состояния транскриптома при дисфункциональном отклонении третьего триместра гестации; использованы современные методики сбора и обработки исходной

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснование подбора объектов наблюдения.

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах процесса, в том числе в построении концепции исследования, определении алгоритма и методов исследования; непосредственном участии в получении исходных данных, их обработке и интерпретации; личном участии соискателя в апробации результатов исследования; подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 19 декабря 2014 г. диссертационный совет принял решение присудить Золотухину П.В. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за — 17, против — нет, недействительных бюллетеней — нет.

**Председатель
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор**



А.В. Шаханова

**Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук, доцент**

Н.Н. Хасанова

19 декабря 2014 г.