

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.241.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.03.2025 г. № 17

О присуждении **Марсяновой Юлии Александровне**, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Роль оксида азота (II) в функционировании митохондрий семенных пузырьков и эпидидимиса крыс при моделировании нормобарической гипоксии» по специальности 1.5.4 – Биохимия принята к защите 23 января 2025 г., протокол №12, диссертационным советом 24.1.241.02, созданным на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. Создание диссертационного совета утверждено приказом Минобрнауки России от 21 ноября 2022 г. №1531/нк с изменениями от 15 октября 2024 г. №993/нк.

Соискатель – **Марсянова Юлия Александровна**, 1990 года рождения, в 2013 году окончила естественно-географический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина» (г. Рязань) по специальности «Биология с дополнительной специальностью» с присвоением квалификации «Учитель биологии и химии». С 2014 года и по настоящее время соискатель работает в

должности ассистента кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена на кафедре биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Звягина Валентина Ивановна – доктор медицинских наук (специальность 1.5.4 – Биохимия), доцент, доцент кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Котова Юлия Александровна – доктор медицинских наук (3.1.18 – Внутренние болезни), доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тимошин Александр Анатольевич – доктор биологических наук (03.01.02 – Биофизика), старший научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории физико-химических методов исследования Института экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерство здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск) в своём положительном отзыве, подписанном заведующим кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, доктором медицинских наук, доцентом **Синицким Антоном Ивановичем**, указала, что диссертация Марсяновой Юлии Александровны на тему «Роль оксида азота (II) в функционировании митохондрий семенных пузырьков и эпидидимиса крыс при моделировании нормобарической гипоксии» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по определению ключевых показателей изменения метаболизма митохондрий при моделировании нормобарической хронической гипоксии в условиях изменённой биодоступности оксида азота (II).

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости диссертация Марсяновой Юлии Александровны на тему «Роль оксида азота (II) в функционировании митохондрий семенных пузырьков и эпидидимиса крыс при моделировании нормобарической гипоксии» соответствует специальности 1.5.4 – Биохимия, отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

По теме диссертационной работы Марсяновой Юлией Александровной опубликовано **16** научных работ общим объёмом 5,56 печатных листа, из которых **4** статьи в изданиях, входящих в Перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из них **2** статьи в журналах, входящих в Перечень по специальности «Биохимия» (биологические науки)), **2** статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, **3** – статьи в других изданиях, **6** тезисов в материалах конференций и **1** патент РФ на изобретение (Патент № 2739675 С1 РФ, МПК G09В 23/28. Способ моделирования нормобарической хронической гипоксии / Ю. А. Марсянова, В. И. Звягина. – заявл. 17.07.2020 : опубл. 28.12.2020. – Бюл. № 1).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Марсянова Ю.А., Звягина В.И., Петров А.В. Анализ окислительной модификации белков митохондрий эпидидимиса крыс при нормобарической хронической гипоксии и модуляции синтеза оксида азота (II) // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, №6. – С. 976-985.

2. Марсянова Ю. А., Звягина В. И., Соловых Д. А. Влияние модуляции синтеза оксида азота (II) при хронической нормобарической гипоксии на изоферментный спектр лактатдегидрогеназы эпидидимиса крыс // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 49-54.

3. Марсянова Ю. А., Звягина В. И. Гипоксия-подобный эффект L-аргинина в тканях семенных пузырьков и эпидидимиса крыс // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2023. Т. 31, № 3. С. 345–356.

На автореферат диссертации поступило 3 отзыва от:

1. **Камилова Феликса Хусаиновича** – доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ и РБ, профессора кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. **Киселевой Валентины Алексеевны** – кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин, декана фармацевтического факультета Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет»;

3. **Терехиной Натальи Александровны** – доктора медицинских наук, профессора, заведующий кафедрой биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывался на высоком уровне их компетентности по разрабатываемой проблематике и на том, что они являются ведущими специалистами, имеющими публикации в области биохимии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый способ моделирования нормобарической хронической гипоксии, который отличается простотой исполнения, хорошей воспроизводимостью и доступностью оборудования;

установлено, что при нормобарической хронической гипоксии и в условиях дефицита оксида азота (NO) затруднено переключения метаболизма на анаэробный гликолиз;

впервые **продемонстрировано**, что L-аргинин, как предшественник NO, приводит к изменениям в метаболизме, схожим с теми, которые наблюдаются при нормобарической хронической гипоксии;

установлено, что сукцинат обладает антиоксидантными свойствами в условиях гипоксии и высокой биодоступности оксида азота (NO), снижая окислительную модификацию белков и повышая активность супероксиддисмутазы (СОД);

продемонстрированы особенности различий эффектов сукцината в условиях экспериментального дефицита и индукции синтеза оксида азота (NO), что дополняет современные представления о развитии окислительного стресса при гипоксии;

впервые **проведена** комплексная оценка карбонилирования белков митохондрий в условиях гипоксии и модуляции генерации оксида азота (NO), которая показала, что дефицит NO приводит к увеличению металл-зависимого окисления белков, что снижает резервно-адаптационный потенциал клеток и усугубляет развитие окислительного стресса;

впервые **определен** изоферментный спектр лактатдегидрогеназы цитоплазмы и митохондрий семенных пузырьков и эпидидимиса при гипоксии, дефиците NO и введении L-аргинина;

получены новые результаты, показывающие, что гипоксия, вызванная кислорододефицитом или применением препаратов с гипоксия-подобным эффектом (L-аргинина или сукцината), сопровождается снижением уровня тестостерона и секреторной способности семенных пузырьков.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

исследованы изменения активности цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в условиях

кислорододефицита и модуляции синтеза оксида азота (II), что может помочь пониманию того, как происходит перестраивание метаболизма клеток для выживания в условиях гипоксии;

обнаружено, что гипоксия и дефицит NO приводят к увеличению маркера окислительного стресса (степени карбонилирования белков), однако в условиях применения сукцината и L-аргинина наблюдается снижение окислительной модификации белков, подтверждающее протективные свойства этих веществ;

раскрыта роль взаимодействия оксида азота (II) и сукцината в регуляции метаболических процессов при гипоксии;

установлено, что реакция на гипоксию и дефицит NO различается в зависимости от ткани: в семенных пузырьках преобладает анаэробный тип метаболизма, в эпидидимисе – окислительное фосфорилирование;

выявлены корреляционные связи между уровнем тестостерона и эстрадиола плазмы крови и митохондриальной активностью сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, ЛДГ1, HIF1 α в семенных пузырьках и эпидидимисе;

Таким образом, теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания механизмов адаптации к гипоксии, роли ключевых метаболитов и гормонов в этих процессах, а также в изучении влияния гипоксии на репродуктивную систему и окислительный стресс.

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

впервые **установлены** корреляционные связи между уровнем гонадостероидов в плазме крови и биохимическими маркерами функций митохондрий, что может стать основой для разработки персонализированных подходов в лечении мужского бесплодия;

получен патент Российской Федерации на изобретение № 2739675 С1 РФ, МПК G09В 23/28. Способ моделирования нормобарической хронической гипоксии / Ю. А. Марсянова, В. И. Звягина.

Результаты исследования степени карбонилирования белков и активности супероксиддисмутазы могут быть использованы для разработки антиоксидантных препаратов и методов профилактики повреждения клеток при гипоксии, что важно для лечения состояний, сопровождающихся повышенным уровнем окислительного стресса. Полученные данные о корреляции между уровнем гонадостероидов и биохимическими показателями функционирования митохондрий могут быть использованы для разработки новых диагностических маркеров, позволяющих оценивать состояние пациента при гипоксии и эффективность проводимого лечения, а также при проведении клинических исследований, направленных на изучение эффективности различных терапевтических подходов для пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением кровоснабжения репродуктивных органов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Оценка достоверности результатов выявила, что в исследовании были использованы стандартизированные и общепринятые методы, средства измерений и лабораторное оборудование, прошедшие поверку в установленном порядке, что обеспечивает высокую точность и воспроизводимость результатов. Исследования проведены в соответствии с этическими нормами и принципами гуманного обращения с животными и одобрены на заседании комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №16, 2018 г).

Длительность исследования позволила наблюдать долгосрочные эффекты нормобарической гипоксии и её коррекции сукцинатом, а также модуляции синтеза NO. Для каждой серии эксперимента был

противопоставлен контроль, что позволило сравнивать результаты и делать выводы о влиянии гипоксии и других экспериментальных условий на изучаемые параметры.

Для обработки данных были использованы общепринятые статистические методы, включая U-критерий Манна-Уитни, поправку Бонферрони на множественность сравнений, ранговую корреляцию Спирмена и шкалу Чеддока для оценки силы корреляционных связей, что позволяет объективно оценить значимость полученных результатов и исключить случайные отклонения. Репрезентативность выборок обеспечена достаточным количеством биологических повторов. Результаты исследования согласуются с данными других научных работ, что подтверждает их достоверность и правомерность выводов.

Выводы работы, положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели, задачам и полученным результатам и базируются на статистически подтвержденных результатах проведенного исследования.

Личный вклад соискателя заключался в разработке совместно с научным руководителем экспериментальной модели нормобарической гипоксии, определении целей и задач исследования и выборе методов и подходов для изучения влияния гипоксии на биохимические и метаболические процессы совместно с научным руководителем; непосредственном участии в проведении экспериментов, включая моделирование гипоксии, введение препаратов (L-аргинина, сукцината, L-NAME), отбор и подготовку образцов тканей и крови для дальнейшего анализа, в работе с полученным биоматериалом; проведении статистической обработке данных и корреляционного анализа, интерпретации полученных результатов, что включало сравнение данных между различными группами животных и выявление значимых изменений; формулировании выводов и обсуждении их значимости, поиске литературы и написании текста диссертационной работы, автореферата, оформлении таблиц и рисунков, а

также в представлении работы в виде публикаций и докладов на конференциях.

Диссертационный совет отмечает, что новизна исследования заключается в комплексном подходе к изучению влияния гипоксии, дефицита NO, L-аргинина и сукцината на метаболизм и окислительный стресс в семенных пузырьках и эпидидимисе. Работа вносит вклад в понимание молекулярных и биохимических механизмов, лежащих в основе адаптации организма к условиям нормобарической гипоксии, что важно для разработки стратегий лечения и профилактики заболеваний, связанных с кислородным голоданием, а также выявляет взаимосвязь между уровнем гонадостероидов (тестостерона и эстрадиола) и биохимическими показателями.

Диссертационный совет отмечает, что на основании отзывов ведущей организации, оппонентов, научной дискуссии диссертация Марсяновой Юлии Александровны на тему «Роль оксида азота (II) в функционировании митохондрий семенных пузырьков и эпидидимиса крыс при моделировании нормобарической гипоксии» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы положения, совокупность которых показывает, что оксид азота (II) в условиях моделирования гипоксии является регулятором метаболизма, модифицируя активность ферментов электрон-транспортной цепи митохондрий, контролируя экспрессию изоферментов лактатдегидрогеназы, а также степень карбонилирования белков и окислительный стресс.

Диссертация Марсяновой Юлии Александровны соответствует требованиям п. 9-14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения учёных степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор достоин присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. –

Биохимия. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 24 марта 2025 года Диссертационный совет 24.1.241.02 принял решение присудить Марсяновой Ю.А. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 31 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 25, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель Диссертационного Совета
24.1.241.02, академик РАН, профессор, д.м.н.



Никитюк Д.Б.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
24.1.241.02, к.б.н.

Шумакова А.А.

Дата оформления заключения: «24» марта 2025 г.