

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 24.1.233.01 ПО ЗАЩИТЕ
ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК, НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ» РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 29 февраля 2024 г. № 2
о присуждении Пугаченко Игорю Сергеевичу, гражданство Российская Федерация,
учёной степени кандидата биологических наук

Диссертация «Влияние метаболитов оксида азота на окислительную модификацию белков и липидов» по специальности 1.5.4. Биохимия принята к защите 8.12.2023 г. (протокол № 25) диссертационным советом Д 24.1.233.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», 119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, стронис 2. Совет утвержден Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор), приказ № 2249-1602 от 16.11.2007 г. с учетом изменений в составе Совета в соответствии с приказом Минобрнауки России от 13.02.2013 г. № 74/нк, от 10.02.2014 г. № 55/нк, от 30.09.2015 г. № 1166/нк, от 13.03.2019 г. № 222/нк, от 03.06.2021 г. № 561/нк и 22.03.2023 г. № 501/нк.

Соискатель:

Пугаченко Игорь Сергеевич (1992 года рождения) в декабре 2014 года окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова с присуждением квалификации Физик по специальности «Биохимическая физика», после чего с 2015 по 2019 год обучался в очной аспирантуре Института биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН. С 2015 и по настоящее время работает в

лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН в должности младшего научного сотрудника. Диссертационную работу соискатель Пугаченко И.С. выполнял в лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН.

Научный руководитель:

Космачевская Ольга Владимировна, кандидат биологических наук, (специальность 1.5.4 Биохимия (ранее 03.00.04)), старший научный сотрудник лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Муронец Владимир Израилевич, доктор биологических наук (специальность 03.01.04 Биохимия), профессор, заведующий отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

Васильева Светлана Васильевна, доктор биологических наук (специальность 1.5.7 Генетика), главный научный сотрудник Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Выбор официальных оппонентов был обусловлен:

тем, что **Муронец Владимир Израилевич** является одним из ведущих отечественных специалистов в области изучения действия реакционно активных соединений на белки и другие биополимеры;

тем, что **Васильева Светлана Васильевна** является одним из ведущих отечественных специалистов в области изучения свойств и функций метаболитов оксида азота и их действия на биологические системы;

Квалификация оппонентов подтверждается наличием у них большого числа публикаций в рецензируемых российских и международных журналах.

Оба официальных оппонента дали положительные отзывы на диссертацию Пугаченко Игоря Сергеевича.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук, профессором, деканом медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «ВГУ», зав. кафедрой медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии Поповой Татьяной Николаевной и утвержденном учёным секретарем ФГБОУ ВО «ВГУ» Лопаевой Марией Артуровной, указал, что диссертационная работа Пугаченко Игоря Сергеевича является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. к кандидатским диссертациям, а ее автор, Пугаченко Игорь Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Выбор ведущей организации был обусловлен тем, что в ФГБОУ «Воронежский государственный университет» активно ведутся исследования в области изучения окислительного и нитрозативного стресса и их влияния на живые организмы. Таким образом, сотрудники ФГБОУ «Воронежский государственный университет» являются высококвалифицированными специалистами, ведущими исследования, непосредственно связанные с тематикой диссертационной работы Пугаченко Игоря Сергеевича.

В целом, высокая квалификация оппонентов и сотрудников ведущей организации позволяет объективно оценить научную и практическую ценность данной диссертационной работы.

Публикации:

Основные результаты диссертационной работы Пугаченко Игоря Сергеевича изложены в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, что соответствует требованиям п. 11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1) Shumaev K.B., Dudylina A.L., Ivanova M.V., **Pugachenko I.S.**, Ruuge E.K. Dinitrosyl iron complexes: formation and antiradical action in heart mitochondria. // *BioFactors*. 2018. V. 44. N 3. P. 237-244. DOI: 10.1002/biof.1418

- 2) Насыбуллина Э.И., **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Влияние нитроксила на клетки *Escherichia coli*, выращенные в условиях карбонильного стресса. // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2022. Т. 58. № 5. С. 1-8. DOI: 10.31857/S0555109922050117
- 3) Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., **Pugachenko I.S.**, Novikova N.N., Topunov A.F. Antiglycation and antioxidant effect of nitroxyl towards hemoglobin. // *Antioxidants*. 2022. V. 11. N 10. e2007. DOI: 10.3390/antiox11102007
- 4) **Пугаченко И.С.**, Насыбуллина Э.И., Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф. Действие пероксинитрита и гидропероксида *трет*-бутила на тиоловые лиганды динитрозильных комплексов железа. // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2023. Т. 59. № 5. С. 440-449. DOI: 10.31857/S0555109923050148

Статьи в других рецензируемых научных изданиях:

- 1) **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Насыбуллина Э.И., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рууге Э.К., Шумаев К.Б. Антиоксидантное и антирадикальное действие динитрозильных комплексов железа с различными лигандами. // *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018. Т. 5. № 3. С. 62-65.
- 2) Насыбуллина Э.И., **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Новикова Н.Н., Топунов А.Ф. Антиоксидантное и антигликирующее действие доноров нитроксила в экспериментальных системах с метилглиоксалем. // *Актуальная биотехнология*. 2022. № 1. С. 219-222.
- 3) Космачевская О.В., Насыбуллина Э.И., **Пугаченко И.С.**, Шумаев К.Б., Топунов А.Ф. Динитрозильные комплексы железа защищают гемоглобин и эритроциты от действия окислителей. // *Актуальная биотехнология*. 2022. № 1. С. 215-218.
- 4) Шумаев К.Б., Космачевская О.В., Топунов А.Ф., Грачев Д.И., Насыбуллина Э.И., **Пугаченко И.С.**, Рууге Э.К. Новые варианты динитрозильных комплексов железа. Антиоксидантное и антирадикальное действие. // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. 2022. Т. 7. № 4. С. 624-627. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0572

Основные публикации в материалах научных конференций:

- 1) **Пугаченко И.С.**, Насыбуллина Э.И., Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Влияние нитроксила на модификацию гемоглобина окислением и гликированием. // Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции NT + ME`22 (Гурзуф, с 29 мая по 8 июня 2022 г.). 2022. Весенняя сессия. С. 215-219. ISBN 978-5-6044060-2-1. DOI:10.47501/978-5-6044060-2-1.215-219
- 2) Насыбуллина Э.И., **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Нитроксил защищает гемоглобин от окисления и гликирования. // Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины. / Материалы Юбилейной научно-практической конференции: «ИЭПиТ 2022. Вчера, сегодня, завтра», 2022 г., Сухум, Абхазия. Сухум: ГНУ ИЭПиТ АНА, 2022. С. 218-222.

- 3) **Пугаченко И.С.**, Шумаев К.Б., Космачевская О.В., Топунов А.Ф., Рууге Э.К., Мартусевич А.К. Нитролипиды: образование и биологическая активность. // Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции NT + M&Eс`2019. Весенняя сессия. Москва, Россия, 2019. М.: Институт новых информационных технологий, 2019. С. 254-257. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38571196>
- 4) Космачевская О.В., Шумаев К.Б., **Пугаченко И.С.**, Рууге Э.К., Топунов А.Ф. Дипептид карнозин как лиганд комплексов железа с оксидом азота. // II Объединенный научный форум: VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды». Научные труды. Под ред. Р.И. Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г. Габибова, А.И. Григорьева, В.Т. Иванова, М.А. Островского. Сочи – Дагомыс, Россия. 1–6 октября 2019. М.: «Перо», 2019. Т.2. ISBN 978-5-00150-519-8 (Общ.), ISBN 978-5-00150-521-1 (Т.2.) Acta Naturae. Спецвыпуск, Том 1. 2019. С. 48.
- 5) **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Топунов А.Ф., Шумаев К.Б. Активные формы азота и карбонильные соединения как факторы экологического риска и их детоксикация в биологических системах. // Научная неделя молодых ученых и специалистов в области биологических наук-2017. Материалы Международной конференции. 20–25 ноября 2017 года (Петрозаводск, Карелия, Россия). Петрозаводск, 2017. С. 437-445. ISBN 978-5-9274-0800-9.
- 6) Шумаев К.Б., Тимошин А.А., Дудылина А.Л., **Пугаченко И.С.**, Космачевская О.В., Топунов А.Ф., Рууге Э.К. Использование спектроскопии электронного парамагнитного резонанса для изучения антиоксидантных свойств метаболитов оксида азота. // XXV Съезд по спектроскопии, Троицк, Москва, Россия, 3-7 октября 2016. Сборник тезисов, С. 411-412.
- 7) Shumaev K.B., Ruuge E.K., Dudylyina A.L., **Pugachenko I.S.**, Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Nitroxyl anion as a trigger of antioxidant and prooxidant processes. // Xth International Workshop on EPR in Biology and Medicine (Krakow, October 2-6, 2016). Сборник статей, С. 124.
- 8) Шумаев К.Б., Дудылина А.Л., **Пугаченко И.С.**, Гречникова М.А., Космачевская О.В., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рууге Э.К. Антиоксидантное и антирадикальное действие динитрозильных комплексов железа. // Международная научная конференция двенадцатый съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков. Минск, Беларусь, 28-30 июня 2016 г. Сборник статей. Часть 1, С. 403-406.

На диссертацию поступили следующие отзывы:

Отзыв официального оппонента **Муронца Владимира Израилевича**, доктора биологических наук, профессора, заведующего отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (положительный). **Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:**

1. В обзоре есть много ссылок на обзорные статьи коллег по лаборатории по карбонильному стрессу. Раз это уже написано подробно, то можно было бы не пересказывать эти обзоры. В списке литературы довольно много статей в российских переводных журналах, на которые даны ссылки на английский вариант. Лучше было бы давать ссылку на русскую версию. Кстати, за ссылку на нашу статью спасибо, но она не в «Biochemistry», а в «Биохимии». Впрочем, импакт-факторы двух журналов уже практически сравнялись. Русские ссылки, конечно, надо давать до английских, как правильно сделано в списке сокращений.
2. На стр. 61 последнем абзаце использованы все размерности в разных предложениях нМ, мкМ, нмоль/л (то есть, нМ) и даже несуществующая мМмоль/л (то есть, ммоль/л или мМ). При этом приведенные в трех предложениях значения не соответствуют друг другу. Например, по одним данным концентрация в плазме крови здоровых людей 50-150 нМ, а по другим - 500 нМ. Никакой четкой информации о концентрации метилглиоксаля в биологических жидкостях и тканях из этого абзаца сделать невозможно, так как значения отличаются на несколько порядков, возможно, из-за путаницы в размерностях.
3. Раздел «Материалы и методы» написан очень хорошо и подробно. Однако иногда дается лишняя информация, например, несколько раз про спектрофлуориметр с указанием не только названия и фирмы, но и страны-производителя. Указывать страну для транснациональных компаний давно излишне. Кроме того, автор указывает источник питания «Эльф», но уточняет какой прибор для электрофореза был использован.
4. По экспериментальной части диссертационной работы И.С. Пугаченко есть несколько вопросов и небольшие замечания. В этой части работы нет четкого разделения на результаты и обсуждение, что усложняет чтение текста. Кроме того, в многих разделах есть слишком обширное введение с большим количеством ссылок. Например, на 129-130 целая страница дублирует обзор литературы. Обсуждение каждого полученного результата также слишком подробное. Выражение «нами показано» нельзя использовать при ссылке на статьи лаборатории, в которых диссертант не принимал участия.
5. Стр 113 - среди окисленных производных цистеина не упомянута сульфеновая кислота, которая имеет весьма важное значение. Хотелось бы узнать, по каким причинам использовались для модификации столь высокие концентрации

метилглиоксаля (54 мМ), да еще и в течении длительного времени. Эти условия явно далеки от реальных.

6. Данные на рис 3.3.2 не очень убедительны. Лучше было бы подтвердить их электрофорезом, а также пояснить присутствие странных пиков между димерами и мономерами.
7. На стр. 138 следует пояснить фразу о «деградации белка из-за снижения количества димеров».
8. Мне кажется, что активация гликолиза не обязательно должна приводит к накоплению метилглиоксаля, как указано на стр. 147. Скорее это будет зависеть об интенсивности разных этапов этого и связанных с ним метаболических путей
9. Стр. 151 - упомянутая 1,3-дифосфоглицератдегидрогеназа - это или киназа, или не ключевой фермент гликолиза

Отзыв официального оппонента **Васильевой Светланы Васильевны**, доктора биологических наук, главного научного сотрудника Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (положительный). **Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:**

1. В качестве вопроса автору хотелось бы задать следующий:

Полноценный обзор литературы и высокая научная значимость экспериментальных результатов работы выиграли бы от включения краткой информации о несомненно важной проблеме. По мере роста объема информации о распространении применения газообразного NO для медицинских исследований все чаще встает вопрос, в какой мере имитация активности газообразного NO и легко синтезируемых химическим путём ДНКЖ с тиол- содержащими лигандами, как доноров NO и NO⁺, **характерна для экзогенного NO** при его включении в клеточные ДНКЖ? Основанием для размышления и ответа на вопрос может явиться, в частности, информация о гипотензивной активности газообразного NO, которая при ингаляционном введении агента обнаруживается только в малом круге кровообращения, т. е. только в лёгких (Сс.3,4), а для «живого» эндогенного NO такая активность характерна в отношении всей системы кровообращения.

[cc. Fratacci M.D, Frostell C.G., Chen T.Y. Wain J.C., Robinson D.R., Zapol W.H. (1991) Inhaled nitric oxide. Anesthesiology, 75, 990-999.

Semigran M.J., Cockrill B., Kasmarek R., Tompson B.T., Zapol W.H., Dec G.W., Fifer

M.A.(1994) Hemodynamic effect of inhaled nitric oxide in heart failure. *J. Amer. Coll Cardiol.* **24**, 982-988].

Хотелось бы, чтобы автор диссертации охарактеризовал свою позицию по этому очень важному вопросу, тем более, что научная эрудиция автора вполне этому способствует.

Отзыв ведущей организации ФГБОУ ВО «ВГУ» (положительный). **Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:**

1. Описываемая в диссертации методика синтеза ДНКЖ с N-ацетилцистеином, липоевой кислотой и глутатионом, а также способ получения токофероксильного радикала были разработаны автором или использовались известные методы? В первом случае следовало бы представить сведения о выходе синтезируемых соединений и их чистоте, во втором случае целесообразно привести ссылки на литературу с описанием методов синтеза. Если соединения автором были получены от коллег, это также необходимо отметить.
2. Чем был обусловлен выбор восстановленного глутатиона в качестве вещества для сравнения антиоксидантного потенциала при исследовании влияния ДНКЖ на перекисное окисление липидов? По какому принципу подбирались концентрации исследуемых соединений?
3. Чем можно объяснить появление дополнительного максимума на кривой хемилюминесценции при изучении влияния соли Ангели на образование свободнорадикальных продуктов в реакции гемоглобина с метилглиоксалем?
4. Насколько эффективнее может оказаться нитроксил по сравнению с глутатионом с точки зрения защиты гемоглобина от окисления в эритроцитах? Может ли нитроксил потенциально компенсировать дефицит восстановленного глутатиона в случае недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы?
5. Использовался ли контрольный антиоксидант при оценке влияния ДНКЖ, свободного NO, цистеина и метилглиоксала на зависимую от люминола хемилюминесценцию в условиях соокисления липосом и глюкозы?

Из пожеланий автору можно было бы рекомендовать проведение исследований антиоксидантного потенциала ДНКЖ в биологических средах или матрицах, состав которых приближен к биологическим жидкостям, а также в экспериментах *in vivo*.

На автореферат поступили положительные отзывы от:

Абаленихиной Юлии Владимировны, доктора медицинских наук (специальность 1.5.4 «Биохимия»), профессор кафедры биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Акентьевой Натальи Павловны, доктора биологических наук, руководителя группы биохимических и клеточных исследований, ведущего научного сотрудника Отдела кинетики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук».

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Нечипуренко Юрия Дмитриевича, доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук».

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Панасенко Олега Михайловича, члена-корреспондента РАН, доктора биологических наук, заведующего лабораторией физико-химических методов исследования и анализа Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства».

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Щулькина Алексея Владимировича, доктора медицинских наук (специальность 14.03.06 «фармакология, клиническая фармакология»), профессор кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Полякова Евгения Валерьевича, кандидата технических наук (специальность 2.2.12 «приборы, системы и изделия медицинского назначения»), доцента отделения биотехнологий офиса образовательных программ ИФИБ НИЯУ МИФИ.

В отзыве имеются следующие вопросы и замечания: В качестве замечаний в автореферате можно отметить отсутствие конкретных примеров возможного применения результатов исследования. Указанное замечание не снижает общей научной ценности работы.

Самкова Андрея Александровича, кандидата биологических наук, доцента кафедры генетики, микробиологии и биохимии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Волошина Романа Александровича, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН»

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Бородулина Владимира Борисовича, доктора медицинских наук, профессора кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова (ИТХТ имени М.В. Ломоносова) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

В отзыве замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

В обсуждении приняли участие:

Шлеева Маргарита Олеговна, Хомутов Алексей Радиевич, Шишкин Сергей Сергеевич, Терёшина Вера Михайловна, Красновский Александр Александрович

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований получены следующие **основные результаты:**

- 1) Динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с глутатионовыми лигандами ингибируют свободнорадикальное перекисное окисление в липопротеидах низкой плотности, липосомах и мицеллах из полиненасыщенных жирных кислот.
- 2) Динитрозильные комплексы железа с тиоловыми лигандами перехватывают пероксинитрит. При этом включение тиоловых лигандов в состав ДНКЖ в форме тиолат-анионов, защищает эти группы от окисления.
- 3) Показано формирование ДНКЖ с тиоловыми лигандами в митохондриях, связанное с модификацией железосодержащих белков активными формами кислорода и азота. NO для синтеза комплексов образуется в реакции S-нитрозотиолов с супероксидом или при одноэлектронном окислении нитроксила коферментом Q.
- 4) Нитроксил участвует в регенерации липофильного антиоксиданта – α -токоферола, а также в образовании ДНКЖ с тиоловыми лигандами.
- 5) Нитроксил защищает гемоглобин от окислительной модификации, замедляя образование новых карбонильных групп, межсубъединичных сшивок и деградацию гемовой группы. Эти эффекты частично обусловлены способностью нитроксила снижать выход свободнорадикальных продуктов реакции гемоглобина с гидропероксидом трет-бутила.
- 6) Нитроксил ингибирует реакцию неферментативного гликирования гемоглобина метилглиоксалем. Антигликирующее действие нитроксила связано с его антиоксидантным и антирадикальным действием.
- 7) Нитроксил снижает токсическое действие метилглиоксала на бактериальную культуру, повышая жизнеспособность клеток, и снижает количество связанных с белками продуктов неферментативного гликирования.

Научная новизна работы

Получены новые данные о влиянии физиологических метаболитов оксида азота, ДНКЖ и нитроксила, на процессы свободнорадикального окисления липидов и окислительной модификации белков. Показано, что благодаря антиоксидантному и антирадикальному действию нитроксил замедляет реакции неферментативного гликирования белков. Зарегистрировано образование ДНКЖ, связанных с железосодержащими белками, при воздействии на митохондрии активными формами кислорода и азота. Впервые показано, что нитроксил способен участвовать в регенерации альфа-токоферола, а также в образовании и регенерации динитрозильных комплексов железа.

Научно-практическая значимость работы

В настоящее время доноры NO и доноры нитроксила рассматривают в качестве потенциальных фармакологических агентов с широким спектром действия. Эти соединения хорошо себя зарекомендовали в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от органических нитратов, традиционно используемых в медицине в качестве вазодилататоров, применение ДНКЖ и доноров нитроксила не приводит к возникновению толерантности к этим соединениям. В диссертационной работе показано, что эти метаболиты NO проявляют антиоксидантное и антирадикальное действие в различных белковых и липидных системах. Благодаря этому они также могут оказывать антигликирующее действие.

Сочетание в ДНКЖ и нитроксиле кардио- и вазопротекторных свойств с антиоксидантными и антигликирующими может послужить основой для разработки фармакологических препаратов, обладающих синергетическим терапевтическим действием, которые будут эффективно защищать клетки сердечно-сосудистой системы и нервной ткани при карбонильном стрессе. Полученные результаты позволяют расширить область применения ДНКЖ и доноров нитроксила.

Полученные данные также могут помочь в понимании механизмов патологических состояний, связанных с гипергликемией, часто сопровождающейся усилением свободнорадикальных процессов в клетках и тканях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- использованные методики исследования и проведенные расчеты корректны;
- достоверность полученных данных не вызывает сомнений;
- выводы диссертационной работы четко сформулированы и отражают наиболее значимые результаты работы.

Личный вклад соискателя состоит:

- в получении основных результатов работы либо лично автором, либо при его непосредственном участии, включая планирование и проведение экспериментов;
- в обработке, интерпретации и анализе экспериментальных данных;
- в подготовке публикаций по выполненной работе.

Заключение:

Диссертация Пугаченко И.С. является законченной научно-квалификационной работой, что подтверждается логичным построением исследования, корректной постановкой задач исследования, широким спектром современных методов исследования,

использованных в работе, и публикацией результатов работы в 8-ми рецензируемых научных изданиях, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК. Таким образом, из представленных материалов следует, что данная работа выполнена на высоком методическом уровне и содержит решение важных научных задач, имеющих существенное значение для развития современной биохимии и биофизики.

На заседании 29 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Пугаченко Игорю Сергеевичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 11 докторов биологических наук, 7 докторов химических наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета Д 24.1.233.01.

«За» присуждение ученой степени – 19

«Против» – нет

Недействительных бюллетеней – нет

Председатель диссертационного
совета ФИЦ Биотехнологии РАН
доктор химических наук,
профессор, академик РАН




В.О. Попов

Учёный секретарь диссертационного
совета ФИЦ Биотехнологии РАН
кандидат биологических наук


А.Ф. Орловский

«29» февраля 2024 г.