

**Заключение диссертационного совета МГУ.03.04
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета № 7 от 09.10.2019 года о присуждении Шиловскому Григорию Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Поли(ADP-рибозил)ирование белков в культивируемых клетках: влияние "стационарного старения" и различных биологически активных соединений» по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия» принята к защите диссертационным советом, протокол № 1 от 02.09.2019 года.

Соискатель Шиловский Григорий Александрович, 1977 года рождения, в 1999 году окончил биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,

в 2002 году окончил аспирантуру биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает инженером на биологическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и, по совместительству, научным сотрудником НИИФХБ имени А.Н.Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Диссертация выполнена на биологическом факультете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и в Отделе химии физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук.

Научные руководители:

Хохлов Александр Николаевич, доктор биологических наук, заведующий сектором эволюционной цитогеронтологии лаборатории клеточной биологии старения и развития биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Шрам Станислав Иванович, кандидат химических наук, заведующий Сектором нейрофармакологии Отдела химии физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Михайлов Сергей Николаевич, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории дизайна и синтеза биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук;

2. Сурин Александр Михайлович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейробиологии и основ развития мозга Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;

3. Ацентьева Наталья Павловна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы биохимических и клеточных исследований отдела кинетики химических и биологических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химической физики Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 12 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия».

Основные публикации по теме диссертации:

1. **Шиловский Г.А.**, Шрам С.И., Моргунова Г.В., Хохлов А.Н. Система поли(ADP-рибозил)ирования белков: изменения при развитии, старении и ограничении клеточной пролиферации // Биохимия. 2018. Т. 83, № 1. С. 47-60. (IF=1,724).

Shilovsky G.A., Shram S.I., Morgunova G.V., and Khokhlov A.N. Protein poly(ADP-ribosyl)ation system: Changes in development and aging as well as due to restriction of cell proliferation // Biochemistry (Moscow). 2017, V. 82, № 11, P. 1391-1401.

2. **Шиловский Г.А.**, Хохлов А.Н., Шрам С.И. Система поли(ADP-рибозил)ирования белков: роль в поддержании стабильности генома и детерминации продолжительности жизни // Биохимия. 2013. Т. 78, № 5. С. 473-487. (IF=1,724).

Shilovsky G.A., Khokhlov A.N., and Shram S.I. The protein poly(ADP-ribosyl)ation system: its role in genome stability and lifespan determination // Biochemistry (Moscow). 2013, V.78, №5, P. 433-444.

3. Шрам С.И., **Шиловский Г.А.**, Хохлов А.Н. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 и старение: изучение возможной связи в экспериментах на стационарных клеточных культурах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 5. С. 567-571. (IF=0,51).

Shram S.I., **Shilovsky G.A.**, Khokhlov A.N. Poly(ADP-ribose)-polymerase-1 and aging: experimental study of possible relationship on stationary cell cultures // Bull. Exp. Biol. Med. 2006, V. 141, № 5, P. 628-632.

4. Шрам С.И., Рыбакова И.Г., Лазуркина Т.Ю., Сидоров Г.В., **Шиловский Г.А.**, Хохлов А.Н., Мясоедов Н.Ф. Ферментативный синтез селективно меченного тритием по аденину beta-NAD⁺ и его использование для определения активности поли(ADP-рибоза)-полимеразы // Прикл. биохим. микробиол. 1999, Т. 35, № 6, С. 638-646. (IF=0,855).

5. Хохлов А.Н., Клебанов А.А., Кармушаков А.Ф., **Шиловский Г.А.**, Насонов М.М., Моргунова Г.В. Тестирование геропротекторов в экспериментах на клеточных культурах: выбор оптимальной модельной системы // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. 2014. № 1. С. 13-18. (IF=0,62).

Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., **Shilovsky G.A.**, Nasonov M.M., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2014, V. 69, № 1, P.10-14.

6. Хохлов А.Н., Прохоров Л.Ю., Акимов С.С., **Шиловский Г.А.**, Щеглова М.В., Сорока А.Е. «Стационарное старение» клеточных культур: попытка оценки влияния «возраста» среды // Цитология. 2005, Т. 47, № 4, С. 318-322. (IF=0,481).

На автореферат поступило 3 отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области биоинженерии и наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по теме диссертации соискателя. Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для биоинженерии, в частности в исследованиях на клеточной модели «стационарного старения» млекопитающих были выявлены новые биохимические маркеры старения.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. При индукции в культивируемых клетках китайского хомячка ВП-dii-FAF28 «стационарного старения» показатели, характеризующие состояние системы поли(ADP-рибозил)ирования белков, претерпевают ряд «возрастных» изменений:

- увеличивается базальный уровень поли(ADP-рибозы) в клетке;
- снижается способность клеток к поли(ADP-рибозил)ированию белков при сильном генотоксическом стрессе (кратковременном действии гидропероксида водорода в высоких дозах);
- снижается стимулированная дезоксирибонуклеотидом активность PARP и увеличивается нестимулированная активность PARP в пермеабилizированных клетках;
- возрастают уровни экспрессии генов *Parp1* и *Parp2*.

2. Показатели, отражающие способность клетки активировать поли(ADP-рибозил)ирование белков в ответ на вновь возникающие повреждения ДНК, могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров старения, а также для тестирования биологически активных веществ на их геропротекторную/геропротормонную активность.

3. Фармакологическое ингибирование PARP не влияет на скорость развития и степень проявления «стационарного старения» в культивируемых клетках китайского хомячка ВП-dii-FAF28.

4. Флавоны кверцетин, байкалеин и байкалин вызывают значительное ингибирование PARP тимуса теленка в диапазоне концентраций 0,1-1,0 мМ, в то время как изофлавоны даидзеин и флаван таксифолин не оказывают такого действия в указанном диапазоне концентраций. Экстракт *Ginkgo biloba* (EGb 761) содержит компоненты, способные вызывать полное ингибирование поли(ADP-рибоза)-полимеразной активности в клетках животных.

На заседании 09.10.2019 года диссертационный совет принял решение присудить Шиловскому Григорию Александровичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них докторов наук по специальности 03.01.08 «Биоинженерия» - 6, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 9, «против» - 2, «недействительных бюллетеней» - 1.

Председатель совета, д.х.н. проф.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Швядас В. К.

Шаповалова И. В.

