

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

О соответствии диссертационной работы «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» Юриной Любови Владимировны профилю диссертационного совета 24.1.038.01 и требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Комиссия в составе д.б.н., проф. Пальминой Надежды Павловны, д.х.н., проф., Шишкиной Людмилы Николаевны, д.б.н. Каламкарлова Григория Рафаэлевича, констатирует, что диссертационная работа «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» по теме, постановке задач, методам исследования и полученным результатам соответствует специальности 1.5.2. Биофизика (биологические науки).

Комиссия отмечает следующие **основные научные результаты** диссертационной работы и её **новизну**:

Исследование Юриной Л.В. направлено на исследование окислительной модификации фибриногена *in vitro*, и ее влияние на функционирование молекулы фибриногена. Изучено влияние трех различных окислительных агентов на молекулу фибриногена (O_3 , H_2O_2 и $HOCl$). Выявлено, что, вне зависимости от природы окислителя, модификация исследуемого белка характеризуется общими нарушениями его структуры. Наименее подвержена окислению центральная E область фибриногена, наиболее окислены – периферийные D области молекулы и αC область; участки молекулы, ответственные за связывание тромбина, самосборку фибрина, латеральную и продольную агрегацию протофибрилл не затрагиваются окислением.

В работе Юриной Л.В. впервые выявлены остатки метионина ($A\alpha Met476$, $A\alpha Met517$, $A\alpha Met584$, $B\beta Met367$, $\gamma Met264$ и $\gamma Met94$), при окислении которых не наблюдается изменение функции фибриногена. Предполагается, что данные аминокислотные остатки выполняют роль внутримолекулярных антиоксидантов, которые защищают функционально значимые участки от воздействия АФК.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием современных и общепринятых методов исследования белков, а также специального программного обеспечения, использующего уникальные алгоритмы обработки данных и статистическую оценку погрешности, калибровкой измерительной аппаратуры, воспроизводимостью результатов, согласием полученных экспериментальных результатов с данными других авторов.

Практическая и научная значимость результатов диссертационной работы

Полученные данные об окислительной модификации фибриногена, а также исследовании его функционирования под воздействием окислителей позволяет определить вклад конкретных модификаций в нарушение образования фибринового геля. Также исследование окислительной модификации фибриногена позволяет внести значительный вклад в понимание процесса адаптации плазменных белков к воздействию окислителей и механизмов развития заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом.

Основные результаты диссертационной работы изложены в статьях автора, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Юрина, Л.В. Гипохлорит-индуцированная окислительная модификация фибриногена / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Доклады академии наук. – 2019. – Т. 484, № 3. – С. 367–371.

2. Yurina, L.V. Ozone-induced damage of fibrinogen molecules: identification of oxidation sites by high-resolution mass spectrometry / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, M.I. Indeykina, A.E. Bugrova, M.I. Biryukova, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // Free Radical Research. – 2019. – V. 53, № 4. – P. 430-455.

3. Юрина, Л.В. Структурно-функциональные повреждения фибриногена в результате пероксид-индуцированного окисления / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева,

В.Л. Кононенко, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Доклады российской академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 492, № 1. – С. 287–292.

4. Розенфельд, М.А. Функциональная роль окисления метионинов в белках: аргументы “за” и “против” / М.А. Розенфельд, Л.В. Юрина, А.Д. Васильева // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 4. – С. 315–335.

5. Юрина, Л.В. Влияние гипохлорит- и пероксид- индуцированного окисления фибриногена на структуру фибрина / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, Л.А. Вассерман, Н.А. Подоплелова, М.А. Пантелеев, М.А. Розенфельд // Доклады российской академии наук. Науки о жизни. – 2021. – Т. 499, № 1. – С. 364-369.

6. Yurina, L.V. The effect of hypochlorite-induced fibrinogen oxidation on the protein structure, fibrin self-assembly, and fibrinolysis / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, E.G. Evtushenko, E.S. Gavrilina, S.I. Obydennyi, I.A. Chabin, M.I. Indeykina, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2024. – V. 18, № 2. – P. 521–526.

7. Yurina, L.V. A role of methionines in the functioning of oxidatively modified fibrinogen / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, E.S. Gavrilina, V.S. Ivanov, S.I. Obydennyi, I.A. Chabin, M.I. Indeykina, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // BBA-Proteins&Proteomics. – 2024. – V. 1872, № 4. – 141013.

Помимо данных публикаций, автором опубликованы тезисы 13-ти докладов международных конференций.

Публикации основных научных результатов диссертации соответствуют требованиям пунктов 11 и 13 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168).

Диссертация Юриной Л.В. отвечает требованиям пунктов 9, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства

РФ от 24.09.2013 г. № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168).

Диссертация не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источники заимствования. В диссертации даны ссылки на результаты работ, выполненных Юриной Л.В. в соавторстве с д.б.н. Розенфельдом М.А., к.б.н. А.Д. Васильевой, к.б.н. Бугровой А.Е., Индейкиной М.И., к.ф.-м.н. Кононихиным А.С., д.ф.-м.н. Николаевым Е.Н., к.ф.-м.н. В.Л. Кононенко, к.х.н. Л.А. Вассерман, к.б.н. Н.А. Подоплеловой, д.ф.-м.н. М.А. Пантелеевым, к.б.н. С.И. Обыденным, Е.Г. Евтушенко, И.А. Чабиным, М.И. Бирюковой, Е.С. Гавриловой и В.С. Ивановым.

На основании вышеизложенного комиссия рекомендует диссертационному совету 24.1.038.01 принять к защите диссертационную работу Юриной Любови Владимировны «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Комиссия рекомендует утвердить в качестве официальных оппонентов:

- доктора биологических наук **Топунова Алексея Федоровича**, заведующего лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»;

- кандидата физико-математических наук, **Коваленко Татьяну Александровну**, старшего научного сотрудника лаборатории внутриклеточной сигнализации и системной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»

В качестве ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

Председатель комиссии:

Д.б.н., профессор



Пальмина Н.П.

Члены комиссии:

Д.х.н., профессор



Шишкина Л.Н.

Д.б.н.



Каламкаров Г.Р.