

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

О соответствии диссертационной работы «Структурная адаптация молекулы плазминогена к воздействию окислителей» Гаврилиной Елизаветы Сергеевны профилю диссертационного совета 24.1.038.01 и требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Комиссия в составе д.б.н., профессора Пальминой Надежды Павловны, д.б.н. Жигачевой Ирины Валентиновны, д.б.н. Донцова Александра Евгеньевича, констатирует, что диссертационная работа «Структурная адаптация молекулы плазминогена к воздействию окислителей» 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 ее **новизну**:

Воздействие на плазминоген двух различных окислителей — гипохлорита натрия (NaOCl) и перекиси водорода (H_2O_2) — вызывает схожие структурные повреждения молекулы. Основными мишенями для окислителей выступают SP-домен и четвёртый крингл-домен. При этом посттрансляционные модификации в протеолитическом SP-домене не приводят к значимому снижению функциональной активности белка. Также было показано, что закрытая конформация плазминогена снижает доступность функционально значимых аминокислотных остатков для окисления. Некоторые подверженные окислительной модификации остатки метионина (Met57, Met182, Met385, Met404, Met788) вероятно выполняют функцию внутримолекулярных перехватчиков активных форм кислорода.

Были выявлены модификации аминокислотных остатков, расположенных в лизин-связывающих участках и зонах межмолекулярных контактов, вероятно приводящие к снижению ферментативной активности белка. Сравнение идентифицированных сайтов окисления с базой данных патогенных миссенс-мутаций плазминогена подтверждает функциональную значимость обнаруженных модифицированных аминокислотных остатков.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением современных и общепринятых методов анализа белков,

калибровкой измерительной аппаратуры и высокой воспроизводимостью экспериментов. Обработка данных проводилась с помощью специализированного программного обеспечения на основе уникальных алгоритмов со встроенной статистической оценкой погрешности. Кроме того, полученные экспериментальные закономерности согласуются с данными других авторов.

Практическая и научная значимость результатов диссертационной работы

Полученные данные об окислительной модификации молекулы плазминогена, а также исследовании его функционирования под воздействием окислителей позволяет определить вклад конкретных модификаций в нарушение функционирования плазминогена. Также в исследовании Гавриловой Е.С. получила развитие концепция молекулярной адаптации плазменных белков, в том числе молекулы плазминогена, к окислительному стрессу.

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

1. Vasilyeva, A. The effect of hypochlorite- and peroxide-induced oxidation of plasminogen on damage to the structure and biological activity / Vasilyeva A., Yurina L., Ivanov V., Azarova D., Gavriline E., Indeykina M., Bugrova A., Rosenfeld M., Kononikhin A., Nikolaev E. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2022. – Vol. 206. – P. 64–73. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.128
2. Rosenfeld, M.A. Post-translational oxidative modifications of hemostasis proteins: structure, function, and regulation / Rosenfeld M.A., Yurina L.V., Gavriline E.S., Vasilyeva A.D. // Biochemistry. – 2024. – Vol. 89, № S1. – P. 14–33. doi: 10.1134/S0006297924140025.
3. Вассерман, Л.А. Исследование термической денатурации молекулы плазминогена при индуцированном окислении / Вассерман Л.А., Гаврилина Е.С., Юрина Л.В., Васильева А.Д., Розенфельд М.А. // Химическая физика. – 2024. – Т. 43, № 11. – С. 39–46. doi: 10.31857/S0207401X24110058
4. Гаврилина, Е.С. Влияние индуцированного гипохлоритом окисления на структуру и функциональную активность комплекса плазминоген-стрептокиназа / Е.С. Гаврилина, А.И. Модин, А.Д. Васильева, Л.В. Юрина, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н.

Николаев, М.А. Розенфельд // Химическая физика. – 2026. – Т. 45, № 10. – С. 36–49. doi: 10.7868/S3034612626100040.

Результаты были представлены на 9-ти международных конференциях.

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 Гаврилиной Е.С. отвечает требованиям пунктов 9, 14 «Положения о порядке присуждения 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 Гаврилиной Е.С. 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. Конониным А.С., д.ф-м.н. Николаевым Е.Н., к.х.н. Л.А. Вассерман, Д.Ю. Азаровой и В.С. Ивановым.

На основании вышеизложенного комиссия рекомендует диссертационному совету 24.1.038.01 принять к защите диссертационную работу Гаврилиной Елизаветы Сергеевны «Структурная адаптация молекулы плазминогена к воздействию окислителей» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Комиссия рекомендует утвердить в качестве официальных оппонентов:

- доктора физико-математических наук, профессора Пантелеева Михаила Александровича, директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН (ЦТП ФХФ РАН)

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

В качестве ведущей организации - Федеральное государственное

физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства».

Председатель комиссии



Члены комиссии:

