

Заключение диссертационного совета МГУ.015.5

по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Решение диссертационного совета от «14» сентября 2023 г. № 5

О присуждении Слатинской Ольге Вадимовне, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование конформации и распределения гемоглобина при функционировании эритроцита» по специальности 1.5.2. Биофизика (1.5. Биологические науки) принята к защите диссертационным советом 18.05.2023 г., протокол № 3.

Соискатель – Слатинская Ольга Вадимовна 1995 года рождения, в 2018 году соискатель окончил магистратуру биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, в 2022 – аспирантуру кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

В настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником кафедры биофизика биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – доктор биологических наук, Максимов Георгий Владимирович, профессор кафедры биофизики биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Лопина Ольга Дмитриевна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы кафедры биохимии Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова;

Яминский Игорь Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры физики полимеров и кристаллов МГУ имени М.В.Ломоносова;

Артюхов Валерий Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 44 опубликованных статьи, в том числе 8 по теме диссертации, из них 7 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.2. Биофизика, 1 патент (в скобках приведен импакт-фактор журнала IF; индекс цитируемости SJR; объем публикации в печатных листах/вклад автора в печатных листах):

1. Brezgin S., Kostyusheva A., Ponomareva N., Bayurova E., Kondrashova A., Frolova A., **Slatinskaya O.**, Fatkhutdinova L., Maksimov G., Zyuzin M., Gordeychuk I., Lukashev A., Makarov S., Ivanov A., Zamyatnin A., Chulanov V., Parodi A., Kostyushev D. Hydroxychloroquine enhances cytotoxic properties of extracellular vesicles and extracellular vesicle-mimetic nanovesicles loaded with chemotherapeutics // *Pharmaceutics*. — 2023. — Vol. 15, № 2. — P. 534 (IF **6.525, 0.602 / 0.112 п.л.**);

2. **Slatinskaya O.V.**, Zaripov P.I., Brazhe N.A., Petrushanko I.Y., Maksimov G.V. Changes in the conformation and distribution of hemoglobin in the erythrocyte upon inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity // *Biophysics*. — 2022. — Vol. 67, № 5. — P. 726–733. (SJR **0.205, 0.680 / 0.600 п.л.**);

3. **Slatinskaya O.V.**, Luneva O.G., Deev L.I., Zaripov P.I., Maksimov G.V. The hemoglobin conformation in erythrocytes at different levels of oxygen partial pressure // *Biophysics*. — 2021. — Vol. 66, № 5. — P. 797–803. (SJR **0.205, 0.677 / 0.620 п.л.**);

4. **Slatinskaya O.V.**, Brazhe N.A., Orlov S.N., Maksimov G.V. The role of extracellular Ca²⁺ in regulating the distribution and conformation of hemoglobin in erythrocytes // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. — 2021. — Vol. 15, № 3. — P. 230–238. (SJR **0.206, 0.909 / 0.900 п.л.**);

5. **Slatinskaya O.V.**, Luneva O.G., Deev L.I., Orlov S.N., Maksimov G.V. Conformational changes that occur in heme and globin upon temperature variations and normobaric hypoxia // *Biophysics*. — 2020. — Vol. 65, № 2. — P. 213–221. (SJR **0.205, 0.767 / 0.700 п.л.**);

6. Maksimov G.V., **Slatinskaya O.V.**, Tkhov E.S., Anisimov N.A., Mamaeva S.N., Shutova V.V. The role of erythrocyte receptors in regulation of the conformation and distribution of hemoglobin // *Biophysics*. — 2019. — Vol. 64, № 1. — P. 57–61 (SJR **0.205, 0.576 / 0.144 п.л.**);

7. Maksimov E.G., Sluchanko N.N., Slonimskiy Y.B., Slutsкая E.A., Stepanov A.V., Argentova-Stevens A.M., Shirshin E.A., Tsoraev G.V., Klementiev K.E., **Slatinskaya O.V.**, Lukashev E.P., Friedrich T., Paschenko V.Z., Rubin A.B. The photocycle of orange carotenoid protein conceals distinct intermediates and asynchronous changes in the carotenoid and protein components // *Scientific reports*. — 2017. — № 7. — P. 15548. (IF **4.379, 0.548 / 0.093 п.л.**);

8. Аллахвердиев Э.С., **Слатинская О.В.**, Родненков О.В., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. Патент № 2770820 «Способ прогнозирования тяжести идиопатической легочной гипертензии». Дата публикации патента: 22 апреля 2022 г. (**0.685 / 0.438 п.л.**).

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области биофизики и наличием соответствующих публикаций в ведущих российских и международных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для биофизики, а именно:

1. С помощью физических методов (ИК– и КР–спектроскопия, лазерная интерференционная микроскопия и томография, пикосекундная флуориметрия и т.д.), установлено, что при изменении pO_2 , температуры (20–42 °С), меняется конформация гемоглобина (конформация гема, упаковка глобина), а также выявлено перераспределение молекул гемоглобина из центра клетки к цитоплазматической поверхности плазматической мембраны.

2. Показано, что изменения поверхностного заряда и объема эритроцита оказывают существенное влияние на конформацию гемоглобина, а также, гетерогенность распределения гемоглобина (формирование упорядоченных примембранных и цитоплазматических структур) клетки.

3. Выявленные изменения конформации гемоглобина в нативном эритроците (конформации глобина и гема) могут быть использованы для формирования новых методов диагностики крови при сердечно-сосудистой патологии человека.

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. В условиях гипоксии (снижение pO_2 в суспензии эритроцитов до 2 мм рт.ст.), в эритроците увеличивается вероятность нахождения гема в «куполообразной» конформации и глобина в конформации с более высокой плотностью упаковки белка. При физиологических условиях (при повышении температуры от 20 до 42°С), выявлено увеличение ζ -потенциала и снижение плотности упаковки глобина Гб, а также увеличение вероятности нахождения гема в «куполообразной» конформации и обнаружено перераспределение молекул Гб из центральной области дискоцита к внутренней поверхности плазматической мембраны.

2. Распределение Гб_{цп} в цитоплазме гетерогенно и меняется при различных функциональных состояниях эритроцита: увеличение ζ -потенциала клетки приводит к перераспределению молекул Гб_{цп} в цитоплазме (к увеличению содержания молекул Гб с

увеличением плотности упаковки глобина в центральной части эритроцита). Доказано, что увеличение ζ -потенциала эритроцита (при снижении $[Ca^{2+}]_{out}$) сопровождается как перераспределением молекул Гб_{цп} из центральной области к краю клетки, так и увеличением вероятности нахождения гема в «куполообразной» конформации и снижением плотности упаковки молекулы глобина.

3. Разработан подход на основе КР-спектроскопии, позволяющий определить состояние гема Гб_{цп}, характерного для пациентов с редкими формами гипоксии.

На заседании 14 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Слатинской О.В. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.2. «Биофизика», участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 17, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., проф., академик РАН

Рубин Андрей Борисович

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.ф.-м.н.

Фурсова Полина Викторовна

14.09.2023