

Заключение диссертационного совета МГУ.015.9

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «18» ноября 2025г. № 5

О присуждении Титовой Екатерине Валерьевне, гражданину Российской Федерации,
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Действие митохондриально-направленных антиоксидантов на трансформированные фибробласты человека в культуре» по специальности 1.5.22 Клеточная биология принята к защите диссертационным советом МГУ.015.9 8.10.2025 г., протокол № 4.

Соискатель Титова Екатерина Валерьевна, 1985 года рождения, в 2007 году окончила биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова) и получила диплом по специальности «Физиология» (квалификация «Физиолог»).

В период подготовки диссертации Титова Екатерина Валерьевна обучалась в очной аспирантуре факультета бионинженерии и бионформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности 03.00.25. Гистология, цитология и клеточная биология (биологические науки) с 1.10.2008 по 30.09.2011.

Соискатель работает в отделе математических методов в биологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова в должности инженера первой категории с 14.04.2014 г. по настоящее время.

Документ (справка №109 от 02.09.2025), подтверждающий сдачу кандидатских экзаменов, выдан в 2025 году ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в отделе математических методов в биологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель - доктор биологических наук Дугина Вера Борисовна, ведущий научный сотрудник отдела математических методов в биологии НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ.

Официальные оппоненты:

Рубина Ксения Андреевна – доктор биологических наук, доцент, профессор Российской академии наук, заведующая лабораторией морфогенеза и репарации тканей факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;

Андреева Елена Ромуальдовна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук;

Татарский Виктор Вячеславович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной онкобиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли наук и наличием публикаций в соответствующей сфере исследования.

Сопубликовано 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них все 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям и отрасли наук (в скобках приведен объем публикации в условных печатных листах и вклад автора в условных печатных листах):

1. Титова Е.В., Шагиева Г.С., Дугина В.Б., Копнин П.Б. Роль киназы Aurka B в нормальных и опухолевых клетках // Биохимия. – 2023. – Т. 88. – № 12. – С. 2435 – 2445. Импакт-фактор 2,200 (JIF) (1.155/0.809)

2. Титова Е.В., Иванова О.Ю., Дугина В.Б. Нормализация ростовых характеристик клеток фибросаркомы в культуре при действии митохондриально-направленных антиоксидантов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 10. – № 52. – С. 49-52. Импакт-фактор 0,141 (РИНЦ) (0.462/0.347)

3. Titova E., Shagieva G., Ivanova O., Domnina L., Domninskaya M., Strelkova O., Khromova N., Kopnin P., Chernyak B., Skulachev V., Dugina V. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 suppresses fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma tumour cell growth // Cell Cycle. – 2018. V. 17. – P. 1797-1811. Импакт-фактор 3,400 (SJR) (1.733/1.271)

4. Chernyak B.V., Antonenko Y.N., Galimov E.R., Domnina L.V., Dugina V.B., Zvyagil'skaya R.A., Ivanova O.Y., Izyumov D.S., Lyamzaev K.G., Pustovidko A.V., Rokitskaya T.I., Rogov A.G., Severina I.I., Simonyan R.A., Skulachev M.V., Tashlitsky V.N., Titova E.V., Trendeleva T.A., Shagieva G.S. Novel mitochondria-targeted compounds composed of natural constituents: Conjugates of plant alkaloids berberine and palmatine with plastoquinone // *Biochemistry (Moscow)* – 2012. V. 77, № 9. – P. 983-995. Импакт-фактор 2,200 (JIF) (1.502/0.231)

5. Agapova L.S., Chernyak B.V., Domnina L.V., Dugina V.B., Efimenko A.Y., Fetisova E.K., Ivanova O.Y., Kalinina N.I., Khromova N.V., Kopnin B.P., Kopnin P.B., Korotetskaya M.V., Lichinitser M.R., Lukashev A.L., Pletjushkina O.Y., Popova E.N., Skulachev M.V., Shagieva G.S., Stepanova E.V., Titova E.V., Tkachuk V.A., Vasiliev J.M., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 3. Inhibitory effect of SkQ1 on tumor development from p53-deficient cells // *Biochemistry (Moscow)*. – 2008. V. 73, № 12. – P. 1300-1316. Импакт-фактор 2,200 (JIF) (2.310/0.347)

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой установлено, что воздействие митохондриально-направленных антиоксидантов группы SkQ приводит к фенотипической нормализации и снижению пролиферации вирус-трансформированных и опухолевых фибробластов в культуре.

Автором диссертационной работы было проведено детальное исследование организации актинового цитоскелета в нормальных и трансформированных фибробластах, показавшее, что при трансформации нарушается структурно-пространственное распределение актиновых цитоскелетных систем, происходит потеря β -актиновых пучков и ухудшение адгезионных структур. Было показано, что модуляция окислительно-восстановительного статуса неопластически трансформированных клеток с помощью митохондриально-направленных антиоксидантов группы SkQ вызывает нормализацию фенотипа, сопровождающуюся реорганизацией γ - и β -актиновых цитоскелетных систем. Было продемонстрировано восстановление β -актиновых пучков, богатых α -гладкомышечным актином, что указывало на мюфибробластную дифференцировку, и немышечным миозинном II, что указывало на улучшение контрактильных свойств клеток в присутствии mAO. Перераспределение белков p34 комплекса Arp2/3 и α -актинина-1 и SV40-

трансформированных культурах при воздействии МАО указывало на уменьшение активности клеточного края и стабилизацию системы актиновых пучков.

В работе впервые был проведен анализ воздействия митохондриально-направленных антиоксидантов на фокальные контакты SV40-трансформированных клеток, показавший увеличение размера адгезионных структур и появление популяции зрелых контактов. Полученные данные говорят в пользу того, что снижение митохондриальных активных форм кислорода с помощью антиоксидантов семейства SkQ вызывает ряд последовательных этапов модуляции трансформированных фибробластов в направлении нормальной дифференцировки.

Автором работы также была исследована роль митохондриальных активных форм кислорода в регуляции клеточного цикла SV40-трансформированных и опухолевых клеток. Было установлено, что уменьшение уровня митохондриальных активных форм кислорода в присутствии митохондриально-направленных антиоксидантов подавляет рост вирус-трансформированных фибробластов, а также клеток фибросаркомы и рабдомиосаркомы в культуре. Важно отметить, что цитостатический эффект на опухолевые клетки достигался при использовании сверхмалых наномолярных концентраций веществ группы SkQ. Наблюдаемые при этом изменения - значительное увеличение продолжительности митоза и задержка на стадии цитокинеза, сопровождались снижением уровня фосфокиназ семейства Aukота и фосфорилированного белка ретинобластомы Rb.

Полученные данные могут внести существенный вклад в разработку новых подходов коррекции фенотипа клеток при неопластической трансформации через модуляцию их окислительно-восстановительного статуса и цитоскелетной организации. Показано, что антиоксиданты семейства SkQ, применяемые в низких наномолярных концентрациях, могут рассматриваться как потенциальные агенты, способные нормализовать фенотип трансформированных клеток и подавлять их пролиферацию.

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:

Для неопластически трансформированных мезенхимальных клеток характерно нарушение организации актиновых филаментов, β - и γ -актиновых цитоскелетных систем и распределения актин-связывающих белков. Снижение уровня митохондриальных активных форм кислорода при воздействии митохондриально-направленных антиоксидантов приводит к фенотипической нормализации таких клеток и восстановлению системы β -актиновых

пучков, увеличению размера фокальных контактов и появлению зрелых фокальных контактов.

2. Снижение уровня митохондриальных активных форм кислорода в присутствии митохондриально-направленных антиоксидантов в культуре опухолевых фибробластов приводит к ингибированию пролиферации, изменению динамики клеточного цикла и индукции апоптоза.

На заседании 18.11.2025 диссертационный совет принял решение присудить Титовой Екатерине Валерьевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 4 докторов наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 13, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель председателя

диссертационного совета д.б.н., профессор



Бурлаков А.Б.

Ученый секретарь

диссертационного совета к.б.н.



Литина Т.В.

«18» ноября 2025 года

Печать структурного подразделения МГУ

