

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.010  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА  
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 26.02.2025, протокол №4.3-з

О присуждении Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази, гражданину Египта, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение механизмов токсичности и клеточной гибели дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, вызванных новыми и классическими противогрибковыми препаратами» по специальности 1.5.11. Микробиология в виде рукописи принята к защите 21 января 2025 г., протокол №4.3-кз, диссертационным советом ПДС 0300.010 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ от 14 июня 2022 года №379).

Соискатель Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази, 1990 года рождения, в 2017 году окончил магистратуру по специальности «Фармацевтическая микробиология» Университета Танта (Египет). С 22.09.2020 по 21.09.2024 обучался в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 06.06.01 «Биологические науки», по которой подготовлена диссертация.

В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена в двух учреждениях:

1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», институт биохимической технологии и нанотехнологии.
2. Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" Российской Академии наук, институт биохимии имени А.Н. Баха РАН (ИНБИ РАН), лаборатория молекулярной генетики.

Научный руководитель – доктор химических наук (03.00.23 Биотехнология и 02.00.06 Высокомолекулярные соединения), профессор, директор Института



биохимической технологии и нанотехнологии РУДН (ИБХТН) Станишевский Ярослав Михайлович.

Официальные оппоненты:

Садыкова Вера Сергеевна, гражданка РФ, доктор биологических наук (03.02.12 Микология, 03.01.06 Биотехнология), доцент, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» («НИИНА»).

Соколов Святослав Сергеевич, гражданин РФ, кандидат биологических наук (03.00.03 Молекулярная биология), старший научный сотрудник лаборатории фотохимии биомембран (Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского) МГУ имени М.В. Ломоносова.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» г. Пущино в своем положительном отзыве, подписанном Валиахметовым Айратом Явдатовичем, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляции биохимических процессов Института биохимии и физиологии микроорганизмов Российской академии наук (ИБФМ РАН) – обособленного подразделения ФИЦ ПНЦБИ РАН и утвержденном директором ФИЦ ПНЦБИ РАН доктором физико-математических наук, профессором Грабарником Павлом Яковлевичем, указала, что диссертация Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по изучению механизмов токсичности и клеточной гибели дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, вызванных новыми и классическими противогрибковыми препаратами, имеющей существенное значение для фундаментальной науки и практической микробиологии.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г, а ее автор, Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 12, из них 6 работ, в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus» и «Web of Science». Общий объем публикаций 9 п. л.



Авторский вклад 85%.

Наиболее значимые публикации:

1. A systematic survey of characteristic features of yeast cell death triggered by external factors. *Journal Of Fungi*. 2021. Т. 7. № 11. С. 886.
2. Semisynthetic amides of polyene antibiotic Natamycin. *ACS Infectious Diseases*. 2023. Т. 9. № 1. С. 42-55.
3. Histone Abundance Quantification via Flow Cytometry of HTB2-GFP Allows Easy Monitoring of Cell Cycle Perturbations in Living Yeast Cells, Comparable to Standard DNA Staining. *Journal of Fungi*. 2023. Т. 9. № 10. С. 1033.
4. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of New Hybrid Amide Derivatives of Triazole and Thiazolidine-2,4-dione. *Pharmaceuticals*. 2024. Т. 17. № 6. С. 723.

На диссертацию и автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

Фаворовой Ольги Олеговны, гражданки Российской Федерации, доктора биологических наук (30.05.01 Медицинская биохимия), профессора, главного научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова», Институт экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бутовой Людмилы Григорьевны, гражданки Российской Федерации, кандидата биологических наук (03.00.07 Микробиология), ведущего научного сотрудника лаборатории иммунологической диагностики эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Журавлевой Галины Анатольевны, гражданки Российской Федерации, доктора биологических наук (03.00.15 Генетика), доцента, профессора кафедры генетики и биотехнологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Шураховой Юлии Николаевны, гражданки Российской Федерации, кандидата биологических наук (16.00.06 Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза), начальника отдела организационно-нормативного регулирования лабораторной деятельности ФГБУ «Центр ветеринарии»

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.



Садыкова Вера Сергеевна занимается проблемами, описанными в диссертационной работе Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази, что подтверждается публикациями.

Основные публикации Садыковой В.С. по тематике диссертационной работы:

1. Kuvarina A.E., Sukonnikov M.A., Timofeeva A.V., Serebryakova M.V., Baratova L.A., Buzurnyuk M.N., Golyshkin A.V., Georgieva M.L., Sadykova V.S. Uncovering the Effects of the Cultivation Condition on Different Forms of Peptaibol's Emericellipsins Production from an Alkaliphilic Fungus, *Emericellopsis alkalina* // *Fermentation*. 2023. V. 9, №5. P. 1- 13. Doi: 10.3390/fermentation9050422.
2. Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Ponizovskaya V.B., Kokaeva, L.Y., Georgiev A.A., Efimenko T.A., Markelova N.N., Kuvarina A.E., Sadykova V.S. Haloalkalitolerant Fungi from Sediments of the Big Tambukan Saline Lake (Northern Caucasus): Diversity and Antimicrobial Potential // *Microorganisms* 2023, 11, 2587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102587>.
3. Vasil'kov, A.; Migulin, D.; Naumkin, A.; Volkov, I.; Butenko, I.; Golub, A.; Sadykova, V.; Muzafarov, A. Hybrid Materials with Antimicrobial Properties Based on Hyperbranched Polyaminopropylalkoxysiloxanes Embedded with Ag Nanoparticles. *Pharmaceutics* 2023, 15, 809.
4. Vasil'kov, A.; Butenko, I.; Naumkin, A.; Voronova, A.; Golub, A.; Buzin, M.; Shtykova, E.; Volkov, V.; Sadykova, V. Hybrid Silver-Containing Materials Based on Various Forms of Bacterial Cellulose: Synthesis, Structure, and Biological Activity// *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7667

Соколов Святослав Сергеевич занимается проблемами, описанными в диссертационной работе Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази, что подтверждается публикациями.

Основные публикации Соколова С.С. по тематике диссертационной работы:

1. Sokolov, S.S., Smirnova, E.A., Rokitskaya, T.I., Fedor F. Severin. The Imidazolium Ionic Liquids Toxicity is Due to Their Effect on the Plasma Membrane. *Biochemistry Moscow* 89, 451–461 (2024). <https://doi.org/10.1134/S0006297924030064>.
2. Sokolov, S.S., Severin, F.F. Two Types of Survival Curves of Different Lines of Progeric Mice. *Biochemistry Moscow* 89, 367–370 (2024). <https://doi.org/10.1134/S0006297924020147>.
3. Svyatoslav Sokolov, Anna Zyrina, Sergey Akimov, Dmitry Knorre and Fedor Severin. (2023) Toxic Effects of Penetrating Cations. *Membranes* 2023, 13, 841. <https://doi.org/10.3390/membranes13100841>.



4. Kireeva Nataliia, Galkina Kseniia, Sokolov Sviatoslav, Knorre Dmitry (2022) Role of Dead Cells in Collective Stress Tolerance in Microbial Communities: Evidence from Yeast Biochemistry (Mosc). Pleiades Publishing, Ltd (Road Town, United Kingdom), 87, № 12-13, pp. 1528-1534 DOI: 10.1134/S0006297922120100.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» активно занимается проблемами, описанными в диссертационной работе Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази, что подтверждается публикациями сотрудников центра.

1. Eliseeva, I. A., Ryazanova, L., Ledova, L., Zvonarev, A., Valiakhmetov, A., Suntsova, M., ... & Kulakovskaya, T. (2024). Ppn2 Polyphosphatase Improves the Ability of *S. cerevisiae* to Grow in Mild Alkaline Medium. *Journal of Fungi*, 10(11), 797.
2. Trilisenko, L. V., Valiakhmetov, A. Y., & Kulakovskaya, T. V. (2023). Physiological Characteristics of *Saccharomyces cerevisiae* Strain Overexpressing Polyphosphatase Ppx1. *Microbiology*, 92(4), 545-551.
3. Avtukh, A., Baskunov, B., Keshelava, V., & Valiakhmetov, A. (2023). Sugar-Induced Cell Death in the Yeast *S. cerevisiae* Is Accompanied by the Release of Octanoic Acid, Which Does Not Originate from the Fatty Acid Synthesis Type II Mitochondrial System. *Applied Microbiology*, 3(3), 722-734.
4. Zvonarev, A., Ledova, L., Ryazanova, L., Valiakhmetov, A., Farofonova, V., & Kulakovskaya, T. (2023). The YBR056W-A and its ortholog YDR034W-B of *S. cerevisiae* belonging to CYSTM family participate in manganese stress overcoming. *Genes*, 14(5), 987.
5. Bidiuk, V. A., Alexandrov, A. I., & Valiakhmetov, A. Y. (2022). Extracellular pH and high concentration of potassium regulate the primary necrosis in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Archives of Microbiology*, 204(1), 35

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

решена актуальная задача по изучению механизмов токсичности и клеточной гибели дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, вызванных новыми и классическими противогрибковыми препаратами;

разработан новый метод SCRAPPY (Single Cell Rapid Assay of Proteome Perturbation in Yeast), позволяющий проводить экспресс-анализ изменений протеома на уровне отдельных клеток *Saccharomyces cerevisiae* под воздействием антимикотиков. Данный метод дает возможность исследовать клеточный ответ с высокой точностью и воспроизводимостью, обеспечивая количественное



измерение экспрессии GFP-меченых белков за короткий промежуток времени (5-6 часов) и с минимальными ресурсными затратами;

выявлены ранее неизвестные особенности механизма действия ряда антимикотиков. В частности, продемонстрировано, что тиазолидиновый антимикотик микозидин индуцирует экспрессию транспортера глюкозы Hxt3, а его отсутствие значительно повышает чувствительность клеток к данному веществу;

охарактеризованы механизмы действия алкилированных нуклеозидов SOV4 и SOV8, приводящих к увеличению уровня белков, участвующих в синтезе ароматических аминокислот и в окислительном стрессе;

установлено, что гибридное соединение L173, содержащее азольную и тиазолидиновую части, демонстрирует клеточный ответ, аналогичный азольным антимикотикам, что указывает на отсутствие значительного вклада тиазолидиновой части в его активность;

обнаружен гетерогенный ответ клеток на воздействие тиазолидиновых антимикотиков, что ранее не было описано. Это явление выражается в изменении уровня митохондриальных белков только в части клеточной популяции, что свидетельствует о сложности адаптационных механизмов в ответ на антимикотики;

обнаружено необычное фунгицидное действие натамицина: его максимальная эффективность наблюдается при концентрациях, близких к минимальной ингибирующей концентрации (МИК), тогда как при более высоких концентрациях его способность вызывать гибель клеток значительно снижается.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

полученные результаты обладают как фундаментальной, так и прикладной ценностью, способствуя углубленному пониманию механизмов действия антимикотиков и открывая перспективы для разработки новых противогрибковых стратегий

в ходе работы выявлены новые аспекты клеточного ответа на антимикотики, включая специфическое увеличение уровня белков, связанных с механизмами действия известных веществ, а также ранее неизвестные эффекты для ряда новых соединений. Сходство в изменении количества белка, меченого GFP, наблюдается среди аналогов нуклеозидов (SOV-4, SOV-8), азолов (вориконазол, флуконазол), тиазолидинов (микозидин, 3В-Мус) и транспортеров молекул двухвалентных металлов;

изучен молекулярный механизм действия тиазолидинового антимикотика микозидина, продемонстрирована его связь с транспортером глюкозы Hxt3, а также охарактеризованы эффекты алкилированных нуклеозидов SOV4 и SOV8,



индуцирующих белки, участвующие в синтезе аминокислот и окислительном стрессе

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и апробирован новый метод SCRAPPY, позволяющий оперативно и с высокой точностью оценивать изменения протеома дрожжевых клеток в ответ на антимикотики. Данный метод открывает возможности для масштабного тестирования новых потенциальных противогрибковых соединений, быстрого анализа их механизмов действия и выявления клеточных ответов на уровне отдельных клеток.

SCRAPPY может быть использован не только для исследования противогрибковых препаратов, но и для оценки токсичности различных химических соединений, изучения адаптационных реакций клеток к стрессовым воздействиям и разработки персонализированных подходов к терапии инфекционных заболеваний. Возможность выявления клеточной гетерогенности и динамики ответа отдельных клеток расширяет перспективы метода в фармакологическом скрининге, фундаментальной микробиологии и биотехнологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, обусловлена достаточным количеством исследуемого материала, использованием современных методов исследования. Все полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ, выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований. Положения и выводы основаны на достоверных статистических данных.

Материалы диссертационного исследования и его основные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, из которых 6 – входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: проведение анализа отечественных и зарубежных источников литературы, непосредственное участие в проведении всех экспериментальных работ, анализ результатов и их подготовка для публикаций статей.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, доцентом, заведующей лабораторией медицинской бактериологии ФБУН НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора Краевой Л.А., доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры инфекционных болезней с курсами

эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Бургасовой О.А., кандидатом медицинских наук, доцентом, заведующей кафедры микробиологии им. В.С. Киктенко ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Подопригора И.В.

На заседании 26 февраля 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Ореиф Эслам Шаабан Мохамед Гхази ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве - 11- человек, из них 7- докторов наук по специальности 1.5.11. Микробиология рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0, проголосовали: за – 11, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий на заседании:  
Председатель диссертационного совета  
ПДС 0300.010

Ученый секретарь диссертационного совета  
ПДС 0300.010

26.02.2025 г.



Бургасова О.А.

Подопригора И.В.