

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Алешина Василия Алексеевича
на тему: «Идентификация белков-мишеней и изучение механизмов
действия тиамин, его производных и антагонистов для направленной
регуляции метаболизма млекопитающих»
по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия»

Диссертационная работа Алешина Василия Алексеевича «Идентификация белков-мишеней и изучение механизмов действия тиамин, его производных и антагонистов для направленной регуляции метаболизма млекопитающих» на соискание ученой степени кандидата биологических наук посвящена исследованию некоферментных механизмов метаболической регуляции тиамин с учетом метаболизма природных производных и антагонистов тиамин у млекопитающих.

Общеизвестна коферментная функция фосфорилированных производных тиамин, в то же время возможные дополнительные, или второстепенные, биологические функции, в том числе роль тиамин в прогрессировании злокачественных новообразований и неврологических заболеваний остается предметом исследования многочисленных групп ученых. Актуальность выбранной темы исследования обусловлена существенной потенциальной клинической значимостью с позиций как оценки патогенеза ряда заболеваний, так и возможностей фармакотерапии. Целью диссертационной работы Алешина В.А. явилось изучение некоферментных механизмов метаболической регуляции тиамин с учетом метаболизма природных производных и антагонистов тиамин у млекопитающих. В частности,

определены ферменты, способные участвовать в дефосфорилировании фосфорилированных производных тиамин. Впервые исследованы детерминанты связывания тиамин с пиридоксалькиназой, охарактеризованы молекулярные механизмы некоферментного действия тиамин на активность, регуляторные свойства и посттрансляционные модификации ферментов *in vitro* и *in vivo*. Автором описано регуляторное действие тиамин, его производных и антагонистов на белковые мишени раковых клеток.

Результаты, полученные в ходе работы, могут служить основой для дальнейших фундаментальных исследований молекулярных механизмов и идентификации новых мишеней некоферментного действия тиамин у млекопитающих. Ряд данных может иметь также прикладное значение для решения проблем регуляции метаболизма в биотехнологии и для разработки лекарственных препаратов.

Диссертационная работа Алешина В.А. состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы «Результаты и их обсуждение», заключения, выводов, благодарностей, списка литературы, включающего 204 источника. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 28 рисунками.

Во «Введении» автор диссертации обосновывает актуальность и степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

Глава 2 представляет собой обзор литературы, который в целом выстроен логично, очерчивает проблематику и подводит к формулировкам целей и задач работы. Автор описывает роль тиамин и его производных в животной клетке, синтетические производные и антагонисты тиамин, описывает медицинское значение тиамин с фокусом на заболевания нервной системы.

Глава 3 описывает материалы и методы, использованные в процессе проведения исследований. Следует отметить, что автор использует очень широкий арсенал методов — от биохимических (кристаллизация и

рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия, изменение активности ферментов, вестерн-блот, электрофорез), до фармакологических (эксперименты на культурах опухолевых клетках, моделях *in vivo*).

Глава 4 содержит описание основных результатов исследования, которые можно сгруппировать в четыре больших «блока» экспериментов, описанных в соответствии с задачами работы.

В разделе «Заключение» автором обобщены основные результаты проведенного исследования. В работе содержатся 5 выводов, которые полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования. Изложенные в работе автора результаты не вызывают сомнения в достоверности. Они убедительно доказывают обоснованность сделанных выводов. Работа написана на высоком научно-методическом уровне, иллюстрации информативны, пояснения к ним позволяют максимально полно оценить результаты исследования.

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Алешина В.А. является законченным научным исследованием. Она выполнена на высоком профессиональном уровне и демонстрирует принципиально новые результаты.

При анализе представленной диссертации Алешина В.А. возник ряд замечаний, которые, однако, не снижают общей значимости работы:

- (1) Можно было бы переформулировать задачу 4: «белковые мишени в моделях раковых клеток». Мне кажется лишним слово «модели». Просто «в опухолевых/раковых клетках». Аналогично, можно было бы изменить вывод 5: «Взаимодействие ТДФ с сигнальным путем p53-p21». Взаимодействие всё-таки происходит с конкретным белком, а не сигнальным путём.
- (2) В тексте присутствует ряд описок, например, стр. 17 «ТДФ в качестве кофермента, незаменимого для метаболизма углерода».

- (3) В описании материалов и методов большинство методик описано в прошедшем времени, а некоторые (п. 3.4.5, п. 3.6.1) – в настоящем. Более привычно, когда методы описываются в прошедшем времени.
- (4) Рисунки в целом информативны, но некоторые из них (в частности, рис. 18 и 20) очень мелкие и практически нечитаемы.
- (5) Работу украсило бы развернутое обсуждение результатов, где можно было бы совместить собственные данные с уже известными данными литературы и освещением точек зрения других авторов, а также наметить направления применения полученных данных, в том числе в клинической медицине.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.08 – "Биоинженерия" по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель В.А. Алешин заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.08 – "Биоинженерия".

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Покровский Вадим Сергеевич



04.05.2022

Контактные данные:

тел.: +7(499)324-14-09, e-mail: v.pokrovsky@ronc.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

14.01.12 – «Онкология», 03.01.04 – «Биохимия»

Адрес места работы:

115478, г. Москва, Каширское Шоссе, д. 24,

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации, лаборатория
комбинированной терапии опухолей Научно-исследовательского института
экспериментальной диагностики и терапии опухолей

Тел.: 8(499)324-15-30; e-mail: kanc@ronc.ru

Подпись Покровского В.С. заверяю

Ученый секретарь Научно-исследовательского института экспериментальной
диагностики и терапии опухолей Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

к.б.н. Березинская Т.Л.

