

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Шиндяпиной Анастасии Валерьевны

«Молекулярно-биологические основы контроля эндогенного метанола и формальдегида у млекопитающих», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология».

Диссертация А.В. Шиндяпиной посвящена выявлению источников в организме млекопитающих эндогенного метанола и продукта его окисления формальдегида, а также изучению молекулярных механизмов контроля их образования. До настоящего времени были хорошо известны функции метанола как сигнального вещества в растениях, а также описано образование метанола в организме млекопитающих из растительной пищи. Однако роль эндогенного метанола и механизмы регуляции его образования и окисления у млекопитающих оставались недостаточно изученными.

Актуальность темы диссертации

Источники метанола, образующегося в организме млекопитающих, и молекулярные механизмы регуляции его образования и окисления детально изучены в рассматриваемой диссертационной работе. Продукт окисления метанола – формальдегид – обладает токсичностью, приводит к деградации и агрегации белков и др. биополимеров, что связывают с его возможной ролью в развитии ряда заболеваний, включая нейродегенеративные. В связи с этим понимание путей образования и механизмов контроля уровня метанола и формальдегида в организме весьма актуально.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы

Автором диссертационной работы впервые экспериментально подтверждено, что метанол в организме мыши и человека образуется с участием пектинметилэстеразы растительной пищи. С помощью введения ингибиторов метаболизма метанола, а также удаления желудочно-кишечного тракта показана роль микробиома кишечника в образовании метанола. Проведено полногеномное изменение уровня мРНК в ответ на повышенную концентрацию эндогенного метанола и выявлено участие метанола в регуляции

собственного метаболизма. Впервые показана активация окисления формальдегида с участием альдегиддегидрогеназы 2 (АЛДГ2) под влиянием антиоксиданта альфа-липоевой кислоты. Исследование проведено в нескольких повторностях, с адекватной статистической оценкой выявленных различий образования метанола и формальдегида при различных воздействиях на экспериментальных животных и человека. Таким образом, описанные в диссертации результаты являются достоверными и обладают научной новизной.

Ценность полученных в работе результатов для науки и практики

Исследование источников образования метанола и контроля процессов его окисления до формальдегида имеют фундаментальную значимость для понимания регуляции метаболизма метанола. Развитие молекулярно-биологических подходов к регуляции метаболизма эндогенного метанола и формальдегида необходимо для понимания механизмов развития ряда патологий нервной системы, включая болезнь Альцгеймера, и определение молекулярных мишеней, воздействие на которые может найти практическое применение в медицине.

Содержание диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана ясным языком, аккуратно оформлена.

Обзор литературы показывает полное понимание автором современного состояния науки в области исследования. Обзор посвящен описанию исследований метаболизма эндогенного метанола и его регуляции. В обзоре рассмотрены эндогенные и экзогенные источники метанола в организме млекопитающих, ферменты, участвующие в метаболизме метанола и формальдегида, и, шире, коротких спиртов и альдегидов. Рассмотрены фармацевтические регуляторы метаболизма метанола, влияние этанола на экспрессию генов у млекопитающих, и свойства антиоксиданта альфа-липоевой кислоты как потенциального регулятора метаболизма эндогенного метанола.

Раздел «Материалы и методы» содержит детальное описание методических подходов, реактивов, оборудования, линий животных, использованных в исследовании и условия проведения исследования на добровольцах.

Описание результатов, также как и глава с их обсуждением, включает четыре раздела, соответствующие положениям, выносим на защиту.

Показано, что при введение мышам пектина с пектинметилэстеразой в сыворотке крови мышей через 10 минут значительно повышается концентрация метанола, тогда как при введении пектина без пектинметилэстеразы такого повышения не происходит. Так как пектин с пектинметилэстеразой присутствуют в больших количествах в клеточных стенках растений, полученные данные подтверждают, что растительная пища участвует в образования эндогенного метанола и формальдегида. Показано, что у человека прием пектина также вызывает повышение уровня метанола в сыворотке крови.

Во второй части с помощью исследования на крысах показано, что в образовании эндогенного метанола играет роль микрофлора кишечника. У крыс, которым была проведена резекция кишечника, накопление метанола проходило медленнее. Исследовано также влияние ингибиторов окисления метанола на его уровень.

В третьей части проверена гипотеза о возможной роли метанола в регуляции экспрессии генов. Для этого проведено исследование изменения уровня мРНК на микроматрицах транскриптома мозга мышей, у которых увеличена концентрация метанола в крови. Выявлено изменение уровня мРНК различных групп генов в ответ на введение метанола. Среди генов, экспрессия которых изменяется под влиянием метанола, представлены гены субъединиц рибосом, субъединиц протеасом и белки, участвующие в убиквитинилировании. Полученные результаты указывают на протеотоксичные свойства метанола и продуктов его метаболизма.

В четвертом разделе исследовано воздействие антиоксиданта альфа-липоевой кислоты на регуляцию метаболизма эндогенного формальдегида. Показано, что введение альфа-липоевой кислоты мышам, у которых был повышен уровень концентрации эндогенного метанола и формальдегида с помощью 4-метилпиразола, приводит к статистически значимому снижению уровня метанола и формальдегида. Снижение концентрации формальдегида происходило и при введении активатора АДГ2, что

послужило основанием для выдвижения гипотезы о мобилизации процесса окисления формальдегида альфа-липоевой кислотой через активацию АЛДГ2.

Значительный интерес представляют результаты, полученные при определении органа, отвечающего за активацию ферментативной защиты от формальдегида. Автором проанализировано изменение экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма метанола и транскрипционного фактора NRF2A – сенсора окислительного стресса. Показано, что изменения экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм формальдегида, происходит в мозге и селезенке, и не выявлены такие изменения в сердце, печени и почках. При исследовании различных отделов мозга показано, что при введении альфа-липоевой кислоты повышение уровня мРНК гена, кодирующего АЛДГ2, происходит в гиппокампе. Также показано, что в мозге мышей после введения альфа-липоевой кислоты активность АЛДГ2 повышена в среднем в полтора раза по сравнению с контролем. Способность альфа-липоевой кислоты снижать уровень формальдегида через активацию АЛДГ2 показана также и для человека.

К недостаткам работы можно отнести наличие орфографических ошибок в рукописи диссертации начиная с оглавления. Так, например, на стр. 3 в п. 4.1 указано «растительной пищи» вместо «растительной», пункт 3.4 обозначен как 3.1 и вместо «альфа-липоевая кислота» содержит неизвестный термин «альфа-лиЕпоевая кислота». В рукописи и автореферате корректно использованы обозначения генов человека (курсивом, заглавными буквами). Однако такое же обозначение использовано для гена мышей (*ADH1* на стр. 12 автореферата и стр 22 и далее в рукописи диссертации вместо принятого *Adh1*). Имеются стилистические огрехи («белки высажены»). Однако высказанные замечания не снижают научной значимости работы и ее общей положительной оценки.

Сформулированные выводы соответствуют полученным экспериментальным результатам, обоснованы и вносят значительный вклад в понимание молекулярных механизмов метаболизма эндогенного метанола и формальдегида в организме млекопитающих.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 123 страницах и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, описания результатов и отдельного раздела с их обсуждением, а также выводов и

списка литературы, включающего 216 ссылок. Диссертация содержит 35 рисунков и 18 таблиц.

Опубликование

Результаты диссертационной работы опубликованы в 4 статьях в рецензируемых международных журналах, входящих в перечень ВАК РФ, и 4 материалах отечественных и международных конференций.

Содержание автореферата

Автореферат построен по традиционному плану, содержит все требуемые разделы, полностью отражает описанные в диссертационной работе результаты

Заключение

Диссертационная работа полностью удовлетворяет всем критериям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а ее автор, Анастасия Валерьевна Шиндяпина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Заведующая лабораторией анализа генома ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук, доктор биологических наук

Адрес: ул. Губкина, д.3, Москва, 119991, ГСП-1

Телефон: +7 488 132-89-61, 499 135-62-13

E-mail: borinskaya@vigg.ru

Боринская Светлана Александровна

Подпись С.А.Боринской заверяю

Ученый секретарь ИОГен РАН,
Доктор биологических наук



Огаркова Ольга Александровна

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Анастасии Валерьевны
Шиндяпиной «Молекулярно-биологические основы контроля
эндогенного метанола и формальдегида у млекопитающих»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
"Молекулярная биология" (03.01.03)**

На сегодняшний день биосинтез и последующий метаболизм эндогенного метанола у человека и животных остается на удивление малоизученным процессом, хотя впервые он был обнаружен в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях более 50 лет назад. В природных условиях основным источником метанола в атмосфере являются растения и бактерии, продуцирующие его, например, при гидролизе пектина или окислении метана. Дальнейшее окисление метанола в организме приводит к образованию токсичного формальдегида. В диссертационной работе была поставлена задача изучить происхождение эндогенного метанола у человека, мышей и крыс, а также оценить динамику накопления метанола и формальдегида и их возможное влияние на транскрипцию различных генов, связанных с обменом веществ. Предположительное влияние эндогенного антиоксиданта альфа-липоевой кислоты на регуляцию уровня метанола и формальдегида также являлось предметом исследования. Помимо очевидного интереса с фундаментальной точки зрения, данная работа может иметь и практическое применение, поскольку нарушения в регуляции уровня метанола и формальдегида могут приводить к различным патологиям центральной нервной системы, в частности к развитию нейродегенеративных заболеваний.

Диссертация А. В. Шиндяпиной построена по классической схеме и содержит следующие основные разделы: «Введение», «Обзор

литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» и «Список литературы». В тексте цитируются 216 англоязычных источников. Объем работы составляет 123 страницы, в ней содержится 35 рисунков и 18 таблиц.

Литературный обзор написан подробно, доступно и удачно иллюстрирован; вся приводимая информация в достаточной степени систематизирована. Автор затрагивает темы источников экзогенного и эндогенного метанола, детально разбирает и классифицирует основные ферменты, участвующие в биосинтезе метанола и формальдегида, а также токсические свойства обоих веществ. Отдельные главы посвящены выведению коротких спиртов и окислению коротких альдегидов в организме млекопитающих. Также рассматривается проблематика фармацевтических регуляторов метаболизма метанола, участия этанола в регуляции экспрессии различных генов печени и мозга, в том числе посредников воспалительных процессов и рецепторов нейротрансмиттеров. Главы, описывающие свойства альфа-липоевой кислоты в целом оставляют хорошее впечатление, но, на мой взгляд, предположение о ее потенциальной роли в регуляции метаболизма метанола выглядит недостаточно обоснованным, если исходить только из приведенных литературных данных.

В разделе «Материалы и методы» описывается широкий спектр молекулярно-биологических и биохимических подходов, использованных в данной работе. Можно сказать, что автору пришлось выступить в роли «мультиинструменталиста» — все основные методы достаточно разноплановые. Достаточно упомянуть выделение РНК, анализ тотальной РНК на микроматрицах, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), фракционирование белков мозга, измерение активности альдегиддегидрогеназы 2 и формальдегиддегидрогеназы, газовую хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, измерение концентрации восстановленной формы глутатиона и другие.

Опыты на животных подразумевали, в частности, анализ перфузионной печени крыс и резекцию кишечника. Методический раздел изложен детально и четко, что позволяет при необходимости воспроизвести полученные результаты в посторонних лабораториях.

Раздел «Результаты» включает 4 основных главы, что в точности соответствует количеству задач данной работы, формулируемых во «Введении». В ходе прямых опытов была показана значительная роль растительной пектинметилэстеразы (ПМЭ) для повышения уровня метанола в крови, при этом кинетика накопления метанола у мышей и человека сильно отличалась. ПМЭ при наличии субстрата может генерировать метанол как *in vitro*, так и *in vivo*, в желудочно-кишечном тракте мышей и людей с его дальнейшим проникновением в кровь. Доказано, что определенный вклад в образование эндогенного метанола вносит микрофлора желудочно-кишечного тракта, кодирующая ПМЭ бактериального происхождения. Напротив, вопреки ожиданиям, изолированная печень не оказывает заметного влияния на синтез эндогенного метанола и, соответственно, формальдегида. Анализ транскриптома мышей на микрочипах убедительно продемонстрировал роль метанола и формальдегида как сигнальных молекул, заметно изменяющих уровень синтеза нескольких сотен мРНК в клетках мозга. Интересно, что профили экспрессии, полученные при внутрибрюшинном введении метанола или ингибитора его окисления, существенно отличались от профилей, формируемых при ингаляции парами метанола. Среди дифференциально экспрессирующихся генов следует отметить сигнальные пути синтеза и деградации белков, а также гены, связанные с болезнями Паркинсона и Альцгеймера, алкогольной и амфетаминовой зависимостью. Анализ профилей мРНК нескольких метанол-зависимых генов, отобранных с помощью микрочипов, методом ОТ-ПЦР подтвердил полученные данные. Альфа-липоевая кислота заметно снижала концентрацию метанола и формальдегида в крови, но не влияла на

метаболизм формальдегида в изолированной печени. Автору удалось локализовать увеличенную экспрессию мРНК гена альдегиддегидрогеназы 2 в селезенке и гиппокампе мышей, а также подтвердить активацию синтеза аналогичной РНК в лейкоцитах человека.

Дискуссионная часть выделена в отдельный раздел «Обсуждение». Высказанные предположения выглядят обоснованными, а сделанные выводы - корректными и отражающими содержание диссертации.

Вместе с тем, к данной диссертационной работе у меня есть некоторые замечания. Автору удалось выявить как минимум три основных пути образования эндогенного метанола и формальдегида у млекопитающих — пектин растительного происхождения и пектинметилэстераза, поступающие с пищей; собственная микрофлора кишечника, кодирующая бактериальные пектинметилэстеразы; непосредственное образование метанола в клетках животных. Было бы интересно оценить вклад каждого из этих источников в поддержание базового уровня метанола и формальдегида в организме. Более того, вторая задача, поставленная автором, прямо предполагает «оценить вклад микрофлоры желудочно-кишечного тракта». В связи с этим, как п.1 положений, выносимых на защиту, так и первый вывод представляются излишне категоричными, поскольку упоминают исключительно «пектинметилэстеразу растительной пищи».

Высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления о представленной диссертации, которая является законченной научной работой на весьма интересную и малоисследованную тему, имеющую как общенаучное, так и прикладное значение. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, проделан значительный объем теоретической и, особенно, экспериментальной работы. Работа написана хорошим русским языком, автору, в основном, удалось избежать использования лишних англицизмов и лабораторного жаргона. В оформлении диссертации имеются отдельные мелкие орфографические и

пунктуационные ошибки, при этом их общее количество заметно ниже обычного уровня.

Таким образом, диссертация А. В. Шиндяпиной «Молекулярно-биологические основы контроля эндогенного метанола и формальдегида у млекопитающих» выполнено на высоком уровне и полностью соответствует требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 30 января 2002 г., №74 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20.06.2011 г., №475), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени. Все приведенные результаты являются достоверными, новыми и получены лично автором. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. Не вызывает сомнений, что А. В. Шиндяпина заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

ведущий научный сотрудник
кафедры вирусологии
Биологического факультета
МГУ им. М. В. Ломоносова,
кандидат биологических наук

П. А. Иванов

«19» октября 2017 г.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ

Документовед



ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Шиндяпиной Анастасии Валерьевны
«Молекулярно-биологические основы контроля эндогенного метанола и формальдегида
у млекопитающих»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Актуальность темы диссертации

К настоящему времени становится очевидным, что метанол является естественным метаболитом как растений, так и млекопитающих, включая человека. У животных образующийся в результате окисления метанола токсичный формальдегид (ФА) формирует, в том числе, сшивки между биополимерами, что приводит к ошибкам в транскрипции, к деградации и агрегации белков *etc.* Поэтому повышенное содержание эндогенного ФА часто связывают с развитием различных патологий и, в первую очередь, патологий центральной нервной системы. Диссертационная работа А.В. Шиндяпиной посвящена исследованию того, откуда в организме млекопитающих и, в первую очередь, человека может образовываться метанол, а также исследованию молекулярных механизмов возможной регуляции уровня образования этого метаболита.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Автор приводит подробные и тщательные описания методик, использованных при выполнении экспериментальной работы, а также при дальнейшем анализе данных. Используемые методы являются точными, воспроизводимыми и общепринятыми. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает.

Результаты, приведенные в работе, а также основанные на экспериментальных данных выводы, обладают высокой степенью научной новизны.

Ценность полученных в работе результатов для науки и практики

Исследования, приведенные в рассматриваемой работе, относятся к метаболизму метанола в организме человека и животных. Данная тематика имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Следует отметить, что, насколько мне известно, до настоящего времени не было работ, направленных на исследование молекулярных механизмов

регуляции уровня метанола в организме млекопитающих и человека. В тоже время работа А.В. Шиндяпиной устраняет этот пробел.

Содержание диссертации

Диссертация А.В. Шиндяпиной построена по общепринятому образцу и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, описания результатов, их обсуждений, выводов и списка цитированной литературы. Диссертационная работа изложена на 123 страницах, содержит список литературы, включающий 216 ссылок. Диссертация также содержит 35 рисунков и 18 таблиц.

Раздел «Введение» содержит аргументированное обоснование необходимости и актуальности исследования, подчеркивая принципиальное значение исследований, посвященных метаболизму метанола у животных.

Обзор литературы содержит подробный анализ публикаций на тему диссертационной работы. В обзоре подробно рассмотрены возможные источники метанола в организме млекопитающих. Подробно описаны имеющиеся в литературе данные о возможных источниках экзогенного и эндогенного метанола в организмах млекопитающих, суммированы данные о метаболизме и выведении низкомолекулярных спиртов, описаны механизмы токсического действия спиртов, а также их метаболитов, рассмотрены известные механизмы регуляции метаболизма метанола, а также участие этанола в регуляции экспрессии генов. Можно особо отметить, что знакомство с литературным обзором позволяет сделать вывод о большой эрудиции автора диссертационной работы. Литературный обзор безусловно будет интересен для специалистов, которые пожелают продолжать работу в данном направлении.

В разделе «Материалы и методы» представлено полное и достаточное для воспроизведения описание использованных в работе методик, которые делают основные научные положения диссертации предельно обоснованными и объективными. Следует отметить, что в работе был применен широкий арсенал современных методов биохимии и молекулярной биологии.

Раздел «Результаты» содержит описание полученных автором результатов, а также приведен их анализ. В ходе работы была исследована роль растительной ПМЭ и пектина в генерации эндогенного метанола в организме млекопитающих, была исследована возможности продукции метанола микроорганизмами ЖКХ, была исследована активация кластера генов (например, *ALDH2*, *ALDH1*, *CYP2E1*), ответственных за метаболизм

низкомолекулярных спиртов, при повышении концентрации метанола и ФА в сыворотке крови человека и, наконец, было показано, что эндогенный антиоксидант альфа-липоевая кислота участвует в регуляции метаболизма эндогенного формальдегида.

Последней главой диссертационной работы, предвосхищающей выводы, является раздел «Обсуждение». В данном разделе автор скрупулёзно и вдумчиво рассматривает полученные в ходе исследования результаты с точки зрения сложившегося к настоящему времени состояния развития данного направления науки. В этом разделе подробно рассматривается вклад ПМЭ, содержащейся в пище растительного происхождения, в образование метанола и ФА; подробно разбираются вопросы возможности конкурентного ингибирования алкогольдегидрогеназы класса 1 этанолом, а также 4-метилпиразолом; разбирается участие метанола в регуляции экспрессии генов в мозге и печени у мышей; рассматривается механизм поддержания низкого уровня ФА у млекопитающих с помощью антиоксиданта - альфа-липоевой кислоты. Данный раздел еще раз наглядно демонстрирует актуальность и своевременность исследований, проведенных автором диссертационной работы.

В целом полученные автором результаты обладают научной новизной и достоверностью, а выводы, сделанные из анализа, обоснованы.

Список литературы содержит ссылки на работы по соответствующей теме.

Однако, при всех отмеченных достоинствах работа содержит некоторые погрешности и спорные положения, а также вызывает ряд вопросов.

Схемы химических реакций, представленных в литературном обзоре, имело бы смысл сгруппировать на одной иллюстрации, в которую также включить названия ферментов, обеспечивающих прохождение реакций, а также названия организмов. Такая иллюстрация обеспечила бы лучшее восприятие материала, а также стала бы своего рода обобщением информации, которая представлена в литературном обзоре скорее просто в виде не очень хорошо систематизированного перечисления.

В конце литературного обзора хотелось бы видеть некоторое обобщение и заключение, которое бы также позволяло связать информацию, представленную в этой части диссертационной работы, со следующими частями работы.

В материалах и методах отсутствует утверждение о том, что все экспериментальные процедуры, проходившие с привлечением добровольцев, проводились в соответствии с хельсинской декларацией 1975 года в редакции 2008 года.

Несомненным достоинством рассматриваемой работы является наличие проработанного обсуждения результатов. Однако, как мне кажется, в нем основной упор

делается на грызунах, использованных в качестве экспериментальных моделей, и не хватает обсуждения полученных автором результатов с точки зрения физиологии человека. Например, можно было бы суммировать данные о микрофлоре именно человека, сфокусировав внимание на микроорганизмах, содержащих гены ПМЭ, BtoH и МГБ. К настоящему времени достаточно подробно исследовано, что при расстройствах ЖКХ у человека меняется микрофлора, которая при восстановлении до нормального уровня претерпевает несколько изменений как по количественному, так и по видовому составу. Можно предположить, что во время такого восстановления может изменяться и ферментный состав, что, в свою очередь, будет приводить и к изменению продукции метанола. Не являются ли такие возможные скачки в продукции метанола причинами токсических эффектов?

К сожалению, в оформлении диссертационной работы присутствует некоторая небрежность: подпись к таблице 1.4. находится на стр. 23, а сама таблица на стр. 24; подпись к таблице 1.5. на стр. 25, а сама таблица на стр. 26; подпись к таблице 1.6. на стр. 27-28, а сама таблица на стр. 28; таблица 3.1. растянулась на стр. 63-64, хотя может уместиться на одной странице; рис. 3.12 располагается на стр. 80, в то время как подпись к нему на стр. 82; таблица 4.1 растянулась на стр. 89-90, хотя уместается на одну страницу; аналогичная ситуация с таблицей 4.2. Встречается также ряд неудачных выражений: например, «цитохроксидаза», «коротких спиртов», «длинные алифатические спирты» и т.д.

Следует отметить, что высказанные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение суть представленных в диссертации результатов. Работа выполнена на самом высоком уровне, а А.В. Шиндяпина в ходе ее выполнения стала молодым высококвалифицированным специалистом в молекулярной биологии.

Опубликование

Результаты работы были доложены ранее на 4 международных конференциях; публикации, описывающие полученные данные, включают 4 статьи в реферируемых журналах ВАК, а также опубликовано 4 тезиса.

Содержание автореферата

Автореферат построен по традиционному плану и содержит все требуемые разделы. Таким образом, автореферат полностью отражает содержание работы.

Заключение

Диссертация полностью удовлетворяет всем критериям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а ее автор, Анастасия Валерьевна Шиндяпина, вне всякого сомнения, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Замятнин Андрей Александрович

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Директор Института молекулярной медицины, доктор биологических наук

Адрес: ул. Трубецкая, 8

Телефон: +7 495 609 14 00 (доб. 30 28)

E-mail: aaz@mma.ru

