

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Павлюкова Марата Самвеловича  
“Роль апоптоза в трансформации опухолей: новые подходы к терапии глиом”,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Диссертация посвящена актуальной проблеме фундаментальной биологии – установлению новых молекулярных механизмов выживания и гибели трансформированных клеток. Не менее важен и практический аспект: фундаментальные знания позволяют выстраивать новые концепции лечения больных с злокачественными опухолями, создают основы рационального дизайна новых лекарств, действие которых перестает быть эмпирическим, а выбор соединений – эвристическим. М.С.Павлюков выполнил крупное исследование, в котором оба указанных аспекта получили существенное развитие.

Основное содержание работы – установление роли ранее известных белков-модуляторов баланса “выживание-гибель” и выявление нового аспекта биологической регуляции этого баланса посредством сплайсинга мРНК. Автор приводит убедительные эксперименты, показывающие, как посттрансляционные события служат регуляторами биологических фенотипов: различия эффектов одного и того же белка в зависимости от его мономерной или димерной форм, внутриклеточной локализации и пр. Диссертант правомерно подчеркивает важность этих результатов и утверждает ценность полученных в работе низкомолекулярных соединений, стабилизирующих димеризацию (на примере сурвивина). Эти положения – принципиально новые для онкологии.

Особое значение имеет раздел о сплайсинге как регуляторном механизме. М.С.Павлюковым впервые установлена роль этого сложного и малоизученного механизма для терапии глиобластом. Взаимовлияние гибнущих опухолевых клеток и микроокружения – активно развивающаяся область, однако механизмы передачи межклеточных сигналов в таких сообществах неясны. Выявление роли факторов сплайсинга, секретируемых гибнущими клетками глиобластомы, в прогрессии близлежащих опухолевых клеток представляется наиболее выдающимся результатом диссертанта. Недаром статья о сплайсеосомной регуляции злокачественности глиобластом опубликована в одном из наиболее престижных журналов. Несомненно, приоритетные результаты М.С.Павлюкова выдвигают автора в ряд оригинальных исследователей с выраженным стремлением к нетривиальности и новизне. В работе представлено редкое

сочетание глубокой фундаментальности с практической направленностью и результативностью.

Работа проникнута единой идеей; ясно изложены цель и задачи, правильно выполнены и критически обсуждены эксперименты. Автор показывает отличные способности экспериментатора, уверенно применяет разнообразные методы. Производит яркое впечатление обширность эрудиции автора в разных областях. Список опубликованных статей в изданиях перечня ВАК, международных журналах и материалах конференций доказывает, что высокий профессионализм диссертанта.

Таким образом, оценка диссертации выходит за рамки отзыва на автореферат. М.С.Павлюков – талантливый ученый, в молодом возрасте зарекомендовавший себя одним из лидеров в молекулярной онкобиологии. Диссертация – пионерское исследование, устанавливающее критерии и высокую планку дальнейшим работам в этом направлении.

К недостаткам автореферата можно отнести стилистические погрешности. В работе исследована глиобластома, а в тексте встречается понятие “рак” - правильно “злокачественная опухоль”. Имеются неудачные выражения (“клетка защищает себя”, “некротическая зона, содержащая апоптотирующие клетки”, “убивать клетки” и др.). В выводах можно избежать формулировок “исследованы”, “предположен механизм” - в работе установлены принципиально новые уникальные результаты, их следует убедительно выразить. Правомерно ли утверждать, что “созданы препараты”? Представляется, что выявлены “кандидаты”; предстоит долгий путь к созданию действительно новых оригинальных препаратов на основе открытий автора. Эту проблему было бы полезно обсудить.

Автореферат позволяет утверждать, что М.С.Павлюков сформировался как самостоятельный ученый, развивающий новое направление на стыке фундаментальных дисциплин (молекулярная биология, биоорганическая химия) и экспериментальной и клинической онкологии. Эти черты личности автора важны для будущего организатора междисциплинарных научных коллективов.

Согласно представленному автореферату, диссертация М.С.Павлюкова “Роль апоптоза в трансформации опухолей: новые подходы к терапии глиом”, является научно-квалификационной работой, полностью соответствующей критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук «Положения о

присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650), а диссертант заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология".

Заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н.Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

Штиль Александр Альбертович

115478, г. Москва, Каширское шоссе 24,  
shtilaa@yahoo.com, 499-612-7834

Подпись А.А.Штиля заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения  
"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н.Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук

\_\_\_\_\_ мая 2019 г.



Кубасова Ирина Юрьевна