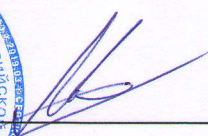


УТВЕРЖДАЮ

директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии наук,
Доктор биологических наук, профессор РАН,




Малышев А.Ю.

«20» 05 2019 г.

Отзыв ведущей организации

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии
Российской академии наук**
на диссертационную работу **Павлюкова Марата Самвеловича**
**РОЛЬ АПОПТОЗА В ТРАНСФОРМАЦИИ ОПУХОЛЕЙ: НОВЫЕ
ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЛИОМ,**

представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Актуальность темы диссертации

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению механизмов апоптоза, что является важной задачей, тесно связанной с современной медициной. Основное внимание автор диссертации уделил изучению особенностям глиобластомы, проявляющимся в том, что её клетки формируются и существуют в условиях крайне ограниченного пространства для роста, отсутствия хорошего кровоснабжения и, как следствие, постоянного недостатка кислорода и питательных веществ. Все это приводит к тому, что большую часть объёма опухоли часто занимает

обширная некротическая зона, содержащая множество апоптотирующих клеток. Работа посвящена исследованию молекулярных механизмов апоптоза, изучению роли апоптоза в межклеточной коммуникации, созданию новых низкомолекулярных соединений, убивающих наиболее агрессивные популяции клеток глиобластомы *in vitro* и *in vivo*.

Структура работы.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 219 страницах текста, включает 110 рисунков и 3 таблицы. Список литературы включает 216 источников. По результатам диссертации соискателем опубликовано 20 статей в рейтинговых рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Минобрнауки РФ для опубликования результатов диссертаций, и индексируемых базами данных Scopus, Web of Science. Материалы диссертационной работы Павлюкова М.С. были широко представлены соискателем на российских и международных конференциях.

Обзор литературы написан на 52 страницах, хорошо и подробно. Диссертантом описывается современное состояние проблемы, современные данные о механизмах регуляции апоптоза.

Материалы и методы.

Для выполнения поставленных задач был использован целый ряд современных методов исследований и различных подходов, подробно описанных на 46 страницах в разделе Методы.

Результаты и обсуждение.

В этих разделах автор подробно излагает результаты своих исследований и дает их детальный анализ. Многочисленные результаты изложены корректно с использованием таблиц и графиков, что облегчает их понимание. Достоверность и научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Обсуждение результатов построено логично на основе собственных и литературных данных. Выводы соответствуют

поставленным задачам исследования и логически вытекают из полученных результатов.

В первой части работы автор получил новые данные о механизмах функционирования индивидуальных белков-регуляторов апоптоза. Наиболее интересные данные были получены для белка Сурвивин. Автор с коллегами исследовали роль мономера этого белка и впервые предположили совершенно новый механизм переключения между различными функциями Сурвивина в клетке, основанный на смещении равновесия мономер-димер. Во второй части работы было впервые продемонстрировано, что сплайсосомные белки могут быть экспортированы из клеток. По сути автор и коллеги предложили принципиально новый механизм межклеточной коммуникации, осуществляемый с помощью транспорта сплайсосомных белков, заключенных в везикулы.

В третьей части работы были созданы и протестированы на модельных животных три новых противоопухолевых препарата, вызывающих гибель наиболее агрессивных стволовых и мезенхимальных клеток глиобластомы.

В четвертой части работы были продемонстрированы уникальные возможности метода TOF-SIMS масс-спектрометрии для анализа отдельных клеток и опухолевой ткани.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа М.С. Павлюкова является законченным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и практическом уровне. Новизна и уникальность исследования подтверждается публикацией данных в высокорейтинговых журналах в основном на английском языке. Все основные результаты опубликованы. Результатом работы явилось также и предложение практического применения метода анализа клеток и срезов опухолей головного мозга с помощью TOF-SIMS масс-спектрометрии.

Практическая ценность полученных автором диссертации результатов.

Результаты проведенных М.С. Павлюковым исследований способствуют глубокому пониманию тонких механизмов собственно процесса апоптоза, внутренних механизмов регуляции развития опухоли.

Результаты и выводы диссертации, вне всяких сомнений, могут быть использованы в практической медицине, для экспериментального моделирования патологий, в курсах лекций по биологии в ВУЗах.

Замечания и вопросы по работе

1. Ни в автореферате, ни в тексте диссертации нет отдельно выделенных «Положений, выносимых на защиту», хотя неявно они присутствуют в тексте. Хотелось бы во время защиты услышать такие Положения, обсуждение их новизны для всей области.

2. Структурно диссертация построена хотя и со всеми необходимыми разделами, но по сути Обзор литературы несколько чужероден остальному тексту, так как анализ существующих данных по теме не заканчивается необходимостью (задачей) конкретного исследования по конкретной части работы.

3. Несколько сбивает понимание работы использование термина «эволюция опухоли», так как в общебиологической литературе в 90% случаев употребляют это словосочетание как «роль опухолей в эволюции организмов». По сути понятно, о чем идет речь (стадии развития опухоли), но по факту это жаргонизм, применяемый в данной области.

Сделанные замечания не снижают высокой оценки всей работы в целом, скорее носят характер советов на будущее.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации, название отражает суть проделанной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней».

Представленная диссертационная работа Павлюкова Марата Самвеловича на тему «РОЛЬ АПОПТОЗА В ТРАНСФОРМАЦИИ ОПУХОЛЕЙ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЛИОМ» является законченным научным трудом, имеющим большое научно-теоретическое значение для всей области онкологии глиальной ткани, и полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук «Положением о порядке 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 сам диссертант заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории клеточной нейробиологии обучения ИВНД и НФ РАН 17 апреля 2019 г., протокол №2.

Отзыв составлен д.б.н., гл.н.с. ИВНД и НФ РАН, рук. лаборатории клеточной нейробиологии обучения, член-корр. РАН



Подпись *Т. Балабана П.М.*
УДОСТОВЕРЯЮ
Зав. канц. ИВНД и НФ

П.М. Балабан

Кузьмина Т.Н.

Почтовый адрес: 117485 г. Москва, ул. Бутлерова д. 5А

Тел.: +7 (495) 334-70-00

E-mail: pmbalaban@gmail.com