

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Фоминой Марии Алексеевны на тему «Лизосомальные цистеиновые протеиназы в условиях окислительного стресса», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Диссертационная работа Фоминой Марии Алексеевны раскрывает важную медико-биологическую проблему вовлеченности лизосомальных цистеиновых протеиназ (катепсинов) в механизмы формирования окислительного стресса и возможностей коррекции окислительного повреждения белков через изменения активности и/или внутриклеточного распределения цистеиновых катепсинов.

Исследования лизосомального протеолиза, активно проводимые как отечественными, так и зарубежными научными школами, на данный момент позволили выделить группу цистеиновых катепсинов в качестве наиболее вероятных агентов патогенеза целого ряда заболеваний, в связи с чем предпринимается настойчивый поиск путей фармакологического управления их активностью. При этом значительным прорывом в области изучения лизосомального протеолиза стали исследования последних 5-10 лет, продемонстрировавшие возможное участие цистеиновых катепсинов в механизмах апоптоза, одним из индукторов которого считается окислительный стресс. В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Фоминой М.А. является весьма актуальным и своевременным.

В качестве существенного преимущества диссертационной работы следует отметить, что впервые выявленная в ней связь изменений функционального состояния цистеиновых катепсинов и их распределения между интра- и экстрализосомальными компартментами с выраженностью окислительного стресса была последовательно продемонстрирована на организменном, клеточном и субклеточном уровнях. Данный комплексный подход позволил автору не только убедительно доказать свою научную гипотезу в соответствии с целями и задачами исследования, но и получить целый ряд новых научных данных, имеющих существенное значение для современной науки в области биохимии.

Особенный интерес представляют впервые полученные автором как в *in vivo*-, так и в *in vitro*- экспериментах сведения о связи изменений проницаемости лизосомальной мембраны с выраженностью окислительной модификации белков; при этом выдвинутая автором на основании указанных данных гипотеза о возможной связи степени окислительного повреждения белков мембран лизосом и характера их проницаемости также представляется

весьма перспективной. Кроме того, вдумчивый анализ полученных при исследовании результатов позволил автору разработать и апробировать новый оригинальный способ количественной оценки избирательной проницаемости лизосомальной мембраны для цистеиновых катепсинов.

Теоретическая и практическая значимость исследования не вызывает сомнений: полученные в ходе решения задач результаты не только существенно расширяют фундаментальные представления о роли лизосомальных протеиназ, механизмах изменения проницаемости лизосомальной мембраны и развитии окислительного стресса, но и могут послужить основой дальнейших исследований, связанных с поиском мишеней и подходов терапевтической коррекции состояний, ассоциированных с окислительным стрессом. Предложенный автором коэффициент селективного изменения компарментализации активности лизосомальных цистеиновых протеиназ может быть использован в исследованиях смежной проблематики для дифференцировки состояний лабилизации и пермеабиллизации лизосомальной мембраны.

Примененные автором современные биохимические методы в сочетании со значительным количеством экспериментальных моделей и грамотной статистической обработкой позволяют говорить о достоверности полученных результатов. Положения, выносимые на защиту и выводы представляются весьма обоснованными и полностью соответствуют задачам исследования.

Полученные в исследовании результаты полностью отражены в публикациях: по теме диссертации опубликовано 16 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК, 7 из которых входят в системы Scopus и Web of Science.

В целом, автореферат формирует весьма благоприятное впечатление о диссертационной работе, принципиальных замечаний к оформлению и содержанию нет.

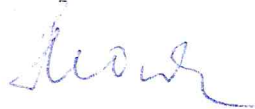
Изучение автореферата позволяет сделать вывод, что диссертация Фоминой М.А. является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой убедительно показана связь функционального состояния цистеиновых катепсинов и проницаемости лизосомальной мембраны с выраженностью окислительного стресса, что можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По актуальности, степени научной новизны, достоверности и значимости результатов диссертация Фоминой Марии Алексеевны соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, а ее

автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



Н.Н. Маянская

Подпись Н.Н. Маянской заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49

E-mail: nmayansk@mail.ru



Подпись	<u>проф. Н.Н. Маянской</u>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБСУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.П. Радченко</u>		
« 04 »	12	20 18 г.