

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.5.3.11
Покровского Вадима Сергеевича
на диссертацию Сырочевой Анастасии Олеговны
«Исследование взаимной регуляции экспрессии катепсина В и стефина А в процессе
онкогенной трансформации клеток»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3 Молекулярная биология

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационного исследования обусловлена необходимостью поиска новых молекулярных мишеней для диагностики и таргетной терапии злокачественных новообразований. Несмотря на известную роль катепсина В (CTSB) в инвазии и метастазировании опухолей, закономерности регуляции его активности эндогенным ингибитором стефином А (STFA) и особенности их внутриклеточной локализации остаются недостаточно изученными. В связи с этим исследование двунаправленной регуляторной оси CTSB–STFA, их колокализации с хроматином и динамики в ответ на противоопухолевую терапию представляет фундаментальный и практический интерес для современной молекулярной биологии и онкологии.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, список литературы и список сокращений. Материалы диссертации изложены на 110 страницах машинописного текста, содержат 32 рисунков и 8 таблицы. Список литературы включает 172 источника.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Научная новизна данного исследования заключается в установлении взаимосвязи между уровнями экспрессии лизосомальной протеиназы катепсина В (CTSB) и её эндогенного ингибитора стефина А (STFA). С применением ингибитора цистеиновых катепсинов и shRNA для подавления экспрессии CTSB, продемонстрировано, что протеолитическая активность CTSB критически значима для продукции белка STFA.

Помимо этого, обнаружена ядерная локализация белка STFA, а также показано, что CTSB и STFA колокализуются как в цитоплазматическом, так и в ядерном компартменте. Впервые показано, что CTSB и STFA обладают способностью к образованию комплексов с гистоном H3.

Также впервые проведен анализ воздействия различных концентраций доксорубина (Dox) на регуляторную ось CTSB–STFA в ряде исследуемых клеточных линий.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Результаты данного исследования углубляют понимание механизмов взаимной регуляции в системе протеиназа–ингибитор (CTSB/STFA), включая роль протеолитической активности CTSB в биосинтезе STFA. Полученные данные расширяют представления о контроле протеолиза в норме и при патологии. Анализ динамики оси CTSB–STFA при терапии вносит вклад в понимание адаптивных механизмов опухолевых клеток и последствий дисбаланса данных белков.

Соотношение CTSB/STFA может служить прогностическим биомаркером ответа на терапию. Мониторинг изменений данного соотношения позволяет оптимизировать схемы лечения, оценивать его эффективность и внедрять персонализированные подходы на основе экспрессионных профилей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена использованием современных методов исследования, включая молекулярно-биологические, иммунологические и биоинформатические методы, а также научно обоснованными выводами и наличием научных публикаций в высокорейтинговых журналах.

По теме научного исследования опубликовано 5 научных работ в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата отражает основные результаты исследований, изложенных в диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационное исследование Сырочевой Анастасии Олеговны является законченным научным исследованием, посвящённым фундаментальным аспектам канцерогенеза.

Автором впервые выявлена двунаправленная регуляторная связь между CTSB и STFA и показано, что нарушения регуляции в паре CTSB–STFA могут вносить существенный вклад в онкогенную трансформацию клетки.

Обнаружена колокализация CTSB и STFA как в цитоплазме, так и в ядерном компартменте, что свидетельствует о скоординированной пространственной организации этих белков. Особое внимание уделено изучению ядерной фракции, благодаря чему впервые экспериментально подтверждена способность CTSB и STFA связываться с хроматином в ядрах опухолевых клеток, образуя комплексы с гистоном H3. Ключевым наблюдением стала прямая зависимость между количеством хроматин-ассоциированных форм этих белков: снижение уровня CTSB сопровождается пропорциональным уменьшением связанного с хроматином STFA.

Установлены значимые различия в чувствительности клеток к доксорубину. Продемонстрировано, что механизмы регуляции системы CTSB–STFA различаются в опухолевых и неопухолевых клетках.

Полученные результаты расширяют представления о регуляции протеолитической активности CTSB и его ингибитора STFA, включая их согласованную экспрессию и субклеточное распределение. Работа создаёт основу для дальнейшего изучения молекулярных механизмов взаимодействия CTSB и STFA, а также их роли в клеточной физиологии и патологии.

Замечания по диссертации

1. В работе автор несколько раз делает вывод о том, что «STFA не только контролирует активность CTSB по принципу отрицательной обратной связи, но и сам является мишенью для протеолитической модификации со стороны CTSB». При этом экспериментов, прямо доказывающих протеолиз STFA под действием CTSB, не приводится, и отсутствуют даже рассуждения о том, пептидные связи между какими аминокислотными остатками могут такому протеолизу подвергаться. Если же идет речь о механизмах ингибирования на транскрипционном уровне, то было бы целесообразно подробнее исследовать эту гипотезу. Белок в протеолитически активной конформации способен регулировать экспрессию генов? Осуществлять протеолиз иных белков, которые по каскаду влияют на активности STFA? Возможны ли иные механизмы?
2. В обзоре литературы автор отмечает, что продукция катепсина может изменяться под действием разных препаратов, при этом экспериментальная

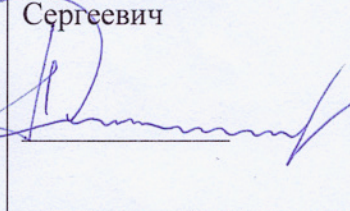
работа проведена только с доксорубицином. Для полноты картины было бы целесообразно изучить влияние препаратов разного механизма действия.

3. В работе в достаточно большом количестве присутствуют грамматические ошибки и опечатки, а форматирование ряда таблиц и рисунков (в частности, табл. 7) выглядит небрежно. Это технический комментарий, не снижающий ценности работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Диссертационная работа Сырочевой Анастасии Олеговны представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, посвященное изучению фундаментальных основ канцерогенеза. В рамках работы продемонстрировано, что нарушение регуляции оси CTSB–STFA может играть важную роль в процессах злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего изучения молекулярных основ взаимодействия CTSB и STFA, а также их роли в клеточных процессах в норме и при патологических состояниях.

Диссертационная работа Сырочевой Анастасии Олеговны «Исследование взаимной регуляции экспрессии катепсина В и стефина А в процессе онкогенной трансформации клеток» отвечает требованиям пп.2.1–2.6, п.п.2.8-2.9 Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», утвержденного приказом от 02 апреля 2026 г. № 469-ОД-У, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сырочева Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 Молекулярная биология

<p>Член диссертационного совета НТУ 1.5.3.11 Доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей, и.о. директора НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина</p> <p>Дата: 15.06.2026</p>	<p>Покровский Вадим Сергеевич</p> 
--	---

Сведения:

Покровский Вадим Сергеевич
Докторская диссертация защищена по специальностям
3.1.6 Онкология, 1.5.4 Биохимия.
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. г. Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2.
v.pokrovsky@ronc.ru
+7-499-324-2274

Подпись Покровского В.С. заверяю
Ученый секретарь НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.б.н. Гудкова М.В.

