

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.5.3.11
Рихтера Владимира Александровича
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

Работа Анастасии Сырочевой посвящена изучению одного из ферментов внутриклеточных протеиназ – катепсина В и его взаимной регуляцией с ингибитором стефенином А. Взаимодействие этих двух белков в значительной степени влияет на онкотрансформацию и развитие опухолевого процесса в организме. Совершенно очевидно, что любое исследование событий в клетках, происходящих при их зарождении, развитии и функционировании проливает свет на более глубокое понимание проблемы и, безусловно, приближает нас к разработке новых способов и препаратов для терапии онкологических заболеваний. Поэтому, исследование представленное исследование является актуальным для развития биомедицины.

Структура и содержание диссертационной работы

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

Научная новизна результатов диссертационной работы

С использованием комплексного анализа, включающим количественную ПЦР в реальном времени, и вестерн-блоттинга впервые была установлена корреляция между уровнями экспрессии лизосомальной протеиназы катепсина В (CTSB) и его природным ингибитором стефенином А (STFA).

Впервые продемонстрирована ядерная локализация STFA, а также показано, что CTSB и STFA колокализуются как в цитоплазматическом, так и в ядерном компартментах. Также было показано, что CTSB и STFA способны образовывать комплексы с гистонем 3 (H3).

Кроме того, с применением ингибитора цистеиновых катепсинов, а также с использованием шпилечной конструкции для сайленсинга CTSB, было показано, что протеолитическая активность CTSB играет важную роль в продукции белка STFA - ингибирование протеолитической функции CTSB сопровождается достоверным уменьшением уровня экспрессии STFA,

Впервые было исследовано влияние различных концентраций Dox на ось CTSB–STFA в некоторых клеточных линиях.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость исследования корреляции CTSB и STFA заключается в углублении понимания механизмов взаимной регуляции протеиназы и её ингибитора. Исследования влияния протеолитической активности CTSB на биосинтез STFA заключается в расширении представлений о механизмах обратной связи в системе протеиназа–ингибитор. Полученные данные также важны для понимания динамики регуляции протеолиза в норме и при патологии. Результаты помогут раскрыть ранее неизвестные пути взаимодействия лизосомальной протеиназы с её ингибитором на уровне транскрипционного и трансляционного контроля. Анализ динамики корреляционных взаимосвязей CTSB–STFA при терапии позволит углубить наши знания в понимании механизмов адаптивного ответа опухолевых клеток на лечение. Полученные данные могут расширить фундаментальные представления о роли дисбаланса CTSB/STFA.

Практическая значимость исследования корреляции экспрессии CTSB и STFA заключается в возможности использования их соотношения в качестве

прогностического биомаркера ответа на терапию, разработке новых стратегий таргетного лечения, а также в создании персонализированных подходов к лечению на основе индивидуальных экспрессионных профилей пациентов. Исследования влияния протеолитической активности CTSB на биосинтез STFА заключается в перспективе разработки новых терапевтических стратегий, основанных на модуляции данной регуляторной оси, включая комбинированное применение ингибиторов CTSB с препаратами, регулирующими уровень STFА, что может повысить эффективность лечения онкологических заболеваний. Практическая значимость анализа динамики корреляционных взаимосвязей CTSB–STFА при терапии заключается в возможности разработки новых критериев оценки эффективности лечения на основе мониторинга изменений в соотношении этих белков, а также в оптимизации схем лечения путем изменения дозировок и комбинаций препаратов.

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

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивалась комплексным подходом к их достижению. Были использованы современные молекулярно–биологические, иммунологические и биоинформатические методы, а также научно обоснованными выводами и наличием научных публикаций в высокорейтинговых журналах.

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

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Содержание автореферата соответствует содержанию, основным положениям и результатам диссертации.

Оценка диссертационного исследования

Диссертационное исследование Анастасии Олеговны Сырочевой представляет собой законченное научное исследование и посвящено изучению фундаментальных основ онкогенеза.

В работе установлено двунаправленная регуляторная взаимосвязь между CTSB и STFA. Полученные данные свидетельствуют о функционировании системы ко-регуляции по принципу отрицательной обратной связи.

Убедительно доказано, что нарушение тонкой регуляции системы CTSB–STFA может играть важную роль в процессах канцерогенеза.

Была выявлена колокализацию CTSB и STFA в цитоплазматическом и ядерном компартментах. Полученные данные демонстрируют скоординированную пространственную организацию исследуемых белков. Возможно это указывает на их функциональную взаимосвязь в различных клеточных процессах. Особый интерес представляет ядерная фракция CTSB, что может указывать на его потенциальное участие в регуляции транскрипционных процессов или ядерной протеолитической активности.

Были выявлены значимые различия в чувствительности различных клеточных линий к Dox. Было продемонстрировано, что механизмы регуляции системы CTSB–STFA кардинально различаются в нормальных и раковых клетках, что может иметь важное значение для понимания специфики действия противоопухолевых препаратов и разработки более селективных терапевтических стратегий.

Впервые было экспериментально установлено, что STFA способен взаимодействовать с хроматином в ядре раковых клеток. Было продемонстрировано, что CTSB и его эндогенный ингибитор STFA, входят в состав хроматиновой фракции, взаимодействуя с гистоном H3. Ключевым результатом стало выявление корреляции между уровнями хроматин-

связанных форм этих белков: снижение количества CTSB приводило к пропорциональному уменьшению ассоциации STFA с хроматином.

Данная работа расширяет представлений о механизмах регуляции протеолитической активности CTSB и его ингибитора STFA, включая их координированную экспрессию и пространственное распределение в клетке. Результаты исследования открывают перспективы для дальнейшего изучения молекулярных основ взаимодействия CTSB и STFA, а также их роли в клеточных процессах в норме и при патологических состояниях.

Замечания по диссертации

Несмотря на общее положительное впечатление от представленной работы, хотелось бы поделиться несколькими замечаниями:

1. Вызывает недоумение почти полное отсутствие ссылок на «свежие публикации». Список цитируемых источников весьма обширен, но многие из них довольно «старые».
2. На стр. 53 – 54 представлены результаты по изменению уровня транскрипции целевых генов после трансфекции соответствующей плазмидой. Мне кажется, что было полезно проделать эксперименты, подтверждающие работоспособность модели (положительный контроль). Выводы бы звучали более весомо.
3. В последнем абзаце текста на стр. 53 рассматривается рисунок № 9. Мне кажется, что речь идет о рисунке 13.
4. Известно, что доксирубицин не специфично блокирует деление раковых клеток путём остановки синтеза всех белков в клетке. Как удалось оценить избирательное действие препарата на исследуемые ферменты?

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 «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

Член диссертационного совета
НТУ.1.5.3.11

Рихтер В.А.

д.б.н., заведующий лабораторией
биотехнологий, г.н.с.,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химической
биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской
академии наук

08.06.2026



(подпись)

Сведения:

Докторская диссертация защищена по специальности 1.5.3 «Молекулярная биология»

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес организации: 630090, г. Новосибирск, пр.Академика Лаврентьева, д. 8

Телефон: +7-913-986-35-52

e-mail: richter@1bio.ru

Подпись Рихтера В.А. «Заверяю»
Заместитель директора института
химической биологии и
фундаментальной
медицины СО РАН, к.х..н.



П.Е.Пестряков