

Отзыв
на автореферат диссертации Шиловского Григория Александровича
«Поли(ADP-рибозил)ирование белков в культивируемых клетках:
влияние «стационарного старения» и различных биологически
активных соединений», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.01.08 – Биотехнология

Снижение эффективности работы систем репарации ДНК – одна из причин накопления с возрастом соматических мутаций. Целостность генома обеспечивается слаженной работой многочисленных белковых факторов. При этом изменение их уровня и функциональной активности с возрастом еще недостаточно исследовано. В полной мере это относится и к семейству белков поли(АДФ-рибоза)-полимераз (ПАРП), играющих важную роль в распознавании и репарации различных повреждений ДНК. В этой связи несомненный интерес представляет диссертационная работа Г.А. Шиловского, посвященная анализу возрастных изменений ряда характеристик системы поли(АДФ-рибозил)ирования белков.

Название диссертации Г.А. Шиловского полностью соответствует содержанию работы. Основная часть исследований выполнена на культурах клеток китайского хомячка линии ВП-dii-FAF28 с использованием так называемой модели «стационарного старения». В автореферате автором приведены убедительные аргументы в пользу целесообразности применения именно этого подхода для моделирования процессов старения в культуре клеток. Забегая вперед можно констатировать, что применение такой модели позволило соискателю значительно продвинуться в решении биотехнологических и биотехнологических задач, связанных с разработкой методов тестирования веществ на геропротекторную активность.

Используя тот факт, что ПАРП может быть активирована как эндогенными, так и внешними стимулами, Г.А. Шиловский предлагает использовать ряд показателей активности этого фермента для дифференциального анализа содержания в клетке различных популяций молекул ПАРП. Также автором предложены и отработаны методы корректной оценки выбранных показателей в пермеабелизованных и, что особенно ценно, – в интактных клетках. Необходимо отметить, что такой

комплексный подход для характеристики состояния системы поли(АДФ-рибозил)ирования белков применен впервые. Г.А. Шиловскому удалось обнаружить, что по мере «старения» культуры в клетках происходит постепенное истощение пула свободных (неактивированных эндогенными индукторами) потенциально активных молекул ПАРП, и напротив – увеличение пула активированных эндогенными индукторами молекул ПАРП, и это приводит к снижению способности системы поли(АДФ-рибозил)ирования белков реагировать на вновь возникающие повреждения ДНК. Автором также дается подробный анализ возможных причин наблюдаемых изменений и проводится экспериментальная проверка некоторых из них. Полученные в этой части работы результаты, позволили соискателю предложить новый биохимический маркер для оценки биологического возраста человека. Значение такого рода разработок трудно переоценить, так как наличие аккуратного метода оценки биологического возраста, основанного на комплексном анализе большой панели показателей, позволит проводить научно-обоснованную проверку различных стратегий «омоложения» организма.

Отсутствие эффекта ингибиторов ПАРП на кривую роста клеток позволяет предположить, что наблюдаемые «возрастные» изменения в показателях активности ПАРП являются скорее не причиной, а следствием процессов старения. Хотя данное предположение нуждается в дополнительной проверке на моделях *in vivo*.

Хочется отметить, что все приводимые в автореферате результаты хорошо проиллюстрированы тщательно выполненными рисунками и таблицами, и подвергнуты подробному анализу с привлечением данных других авторов. Сформулированные по результатам исследования выводы обоснованы и полностью соответствуют исходным целям и задачам работы. Автореферат дает полное представление об использованных в работе методах и подходах, а также о содержании основных этапов работы. Результаты работы отражены в 12 публикациях, 8 из которых – в рецензируемых научных журналах.

В качестве недостатка работы можно отметить отсутствие в работе данных по анализу влияния «стационарного старения» и ингибиторов ПАРП

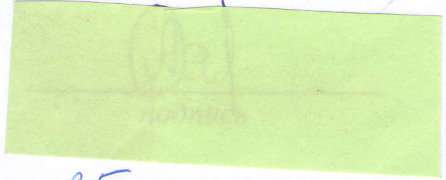
на содержание в клетках повреждений ДНК, например, с помощью анализа фокусов γ H2A.X, или анализа ДНК-комет.

Однако приведенное замечание не носит принципиального характера и не снижает высокую научную и практическую значимость данной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа соискателя полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор, Шиловский Григорий Александрович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.08 – Биоинженерия.

доктор биологических наук, профессор РАН,
заведующий отделом экспериментальной радиобиологии и радиационной
медицины Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный
медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Осипов Андреян Николаевич



«25» сентября 2019 г

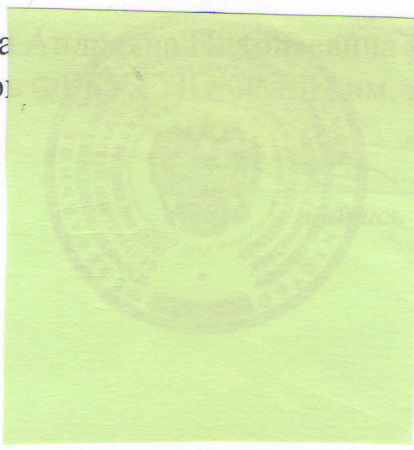
Контактные данные:

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
Тел. +7(499) 190 9683; e-mail: osipov@fmbcfmba.ru

Подпись Осипова
Ученый секретарь

достоверяю:

А.И. Бурназяна ФМБА России



к.м.н. Е.В. Голобородько

«25» сентября 2019 г