

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тверского Артёма Михайловича на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему: «Анализ механизма цитотоксического действия кардиотонических стероидов» по специальности 03.01.04 – «Биохимия»

Кардиотонические стероиды (КТС) или сердечные гликозиды – вещества, которые являются специфическими ингибиторами Na,K-АТФазы и используются в кардиологии для лечения сердечной недостаточности. Единственным известным рецептором для сердечных гликозидов является каталитическая  $\alpha$ -субъединица Na,K-АТФазы. Связываясь разные представители КТС могут запускать различные физиологические ответы в клетке, например, смерть или пролиферацию. По данным литературы известно, что одним из приоритетных направлений для лечения некоторых видов онкологических заболеваний, терапии идиопатического фиброза легких и антиретровирусной терапии является использование этих соединений. Поэтому детальное изучение механизма действия кардиотонических стероидов на клетки является актуальной темой исследования.

Диссертационная работа А.М. Тверского посвящена изучению механизма цитотоксического действия кардиотонических стероидов на клетки человека и грызунов, и включает исследование особенностей действия некоторых представителей кардиотонических стероидов на активность и конформационные переходы  $\alpha 1$ -чувствительной ( $\alpha 1S$ ) и  $\alpha 1$ -резистентной ( $\alpha 1R$ ) к действию КТС изоформы каталитической  $\alpha$ -субъединицы Na,K-АТФазы. Цель и задачи работы сформулированы четко. Для достижения цели использованы самые современные биохимические, биофизические, молекулярно-биологические и биоинформационные методы.

В диссертационном исследовании А.М. Тверским было показано, что добавление убаина в концентрации, полностью ингибирующей Na,K-АТФазу, приводит к смерти клеток эндотелия человека (экспрессируют  $\alpha 1S$ ), но не эндотелия крысы (экспрессируют  $\alpha 1R$ ). При этом ключевую роль в выживании/смерти клеток играет наличие/отсутствие  $\alpha 1R$ -субъединицы Na,K-АТФазы. В этой связи, в следующей части работы было проведено сравнение особенностей взаимодействия кардиотонических стероидов с очищенными препаратами Na,K-АТФазы из почек свиньи (содержит  $\alpha 1S$ ) и крысы (содержит  $\alpha 1R$ ). Автор впервые показал различия в связывании и конформационных переходах  $\alpha 1S$ - и  $\alpha 1R$ -субъединиц Na,K-АТФазы при взаимодействии с убаином, дигоксином и маринобуфагенином. В заключительной части работы А.М. Тверским были проанализированы сигнальные молекулы, которые могут вызывать смерть клеток эндотелия человека (HUVES) и выживание клеток эндотелия крысы (RAEC). Чтобы

оценить, вызван данный сигнальный каскад изменением соотношения внутриклеточной концентрации Na и K или эффектом КТС на конформацию фермента, клетки инкубировали в бескальевой среде. Так было показано, что в HUVES запускается p38 MAPK, а в RAEC ERK1/2 MAPK. Однако запуск этих сигнальных молекул связан с увеличением соотношения  $[Na^+]_i/[K^+]_i$ .

Полученные результаты имеют глубокое научное обоснование и согласуются с имеющимися современными данными литературы, а также имеют существенное значение для развития биохимии, обладая теоретической и практической значимостью. Выводы соответствуют поставленным задачам. Автореферат диссертации представляет собой логичное и последовательное изложение. Данная работа прекрасно проиллюстрирована рисунками и таблицами, а представленный материал хорошо воспринимается при чтении. Основные научные результаты диссертации опубликованы в 10 печатных работах, в том числе они представлены в четырех статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus и имеющих высокий индекс цитирования.

На основании анализа автореферат «Анализ механизма цитотоксического действия кардиотонических стероидов» можно сделать заключение, что работа Тверского А.М. отвечает требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - "Биохимия".

Декан медико-биологического факультета,  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)  
доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Попова Татьяна Николаевна



06.11.2019

Адрес места работы:

394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1  
ФГБОУ ВО «ВГУ», медико-биологический факультет  
Тел.:

e-mail:

