

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бобылёва Александра Геннадьевича «Амилоидная агрегация мышечных белков суперсемейства иммуноглобулинов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной молекулярной медицины – процессу формирования неструктурированных белковых агрегатов и их вкладу в протеостаз и явления цитотоксичности. Данная проблема имеет ключевое значение при развитии ряда патологических состояний человека и социально значимых заболеваний, таких как нейродегенеративные состояния, сердечная недостаточность, саркопения, метаболические эндокринопатии. Данный механизм развития патологии был описан относительно недавно, однако, его универсальное значение в формировании патологических состояний человека сегодня является общепризнанным. В свете старения популяции, наблюдающемся во многих странах мира, проблемы, ассоциированные с возрастными изменениями протеостаза приобретают все большее значение, в связи с чем изучение тонких, специфичных для каждого типа клеток, механизмов нарушения конформационных изменений белка и механизмов протеостаза и его компенсации приобретают очень важное значение не только для фундаментальной биологии, биохимии и биофизики, но, также и для клинической медицины, фармакологии и физиологии человека.

В последние годы особое внимание уделяется роли конформационных нарушений высокомолекулярных белков миокарда, главными из которых, безусловно, являются тайтин, обскурин, миоин-связывающий белок C, небулин и ряд других белков. В силу их высокомолекулярного строения, экспериментальные подходы к их изучению крайне сложны и, зачастую,

ограничены. Это касается, в основном, невозможности проведения внутриклеточных экспериментальных исследований, трансфекций, трансдукций и генетических модификаций по причине большого размера кодирующих их генов и сложностей работы с терминально дифференцированными клетками, в которых они экспрессируются. Поскольку часто данные белки являются атрибутом высокоспециализированного дифференцированного состояний клеток, данный факт также ограничивает экспериментальные возможности работы с клеточными культурами. Все вышесказанное делает крайне важным применение биофизических подходов, методов протеомики, комплексных биохимических, оптических и физических методов в исследовании патологических эффектов агрегатообразования и амилоидогенеза, в связи с чем проведенное Бобылевым А. Г. исследование имеет высокую как фундаментальную, так и биомедицинскую прикладную актуальность.

Особую значимость исследованию придает изучение свойств высокомолекулярных агрегатов тайтина и миозинсвязывающего белка C в контексте их токсичности и обратимости формирования. Данный аспект открывает перспективы поиска терапевтических субстанций, усиливающих обратимость данного процесса и направленных на коррекцию таких значимых патологических состояний как сердечная недостаточность, ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии и саркопении, что имеет важное значение для медицинской фундаментальной и клинической науки.

Дополнительную актуальность работе придает направленность на раскрытие механизмов реализации патологических эффектов амилоидных агрегатов, описание абсолютно нового и крайне значимого механизма их действия в отношении актинового цитоскелета и ремоделирования мембран, а также изменения адгезионных свойств клеток вследствие взаимодействия агрегатов с мышечными клетками. Комплексный подход, объединяющий молекулярно-генетические, биохимические, и клеточные методы

исследования, соответствует современному уровню развития фундаментальной медицины, биофизики и клеточной биологии.

Научная новизна

Представленная работа обладает значительной научной новизной и содержит ряд оригинальных результатов, имеющих существенное значение для понимания патогенеза патологических состояний, ассоциированных с формированием высокомолекулярных агрегатов тайтина вследствие его мутаций и возрастных нарушений протеостаза. Впервые проведено комплексное исследование физических свойств агрегатов, их влияние на выживаемость клеток в культуре, показана их потенциальная обратимость и отсутствие цитотоксического эффекта для агрегатов миозинсвязывающего белка С. Полученные результаты позволили очертить специфические биохимические особенности данных высокомолекулярных белков и их функциональную роль в мышечных клетках.

Существенной научной новизной обладает выполненный автором фрагмент работ относительно времени формирования агрегатов и длительности процесса олигомеризации, условий его формирования и этапов развития амилоидоподобных структур.

Особого внимания заслуживают результаты, связанные с поверхностными физическими свойствами агрегатов тайтина, которые открывают новые горизонты изучения данного белка, как внутриклеточного, так их внеклеточного характера.

Теоретическое и практическое значение работы

Работа существенно расширяет современные представления о молекулярных и биохимических механизмах формирования белковых агрегатов в мышечных клетках. Полученные результаты уточняют роль укорачивающих форм тайтина в патогенезе заболеваний миокарда и скелетной мускулатуры.

Теоретическая значимость исследования определяется тестированием и созданием системы условий для агрегатообразования и олигомеризации высокомолекулярных белков, всесторонним определением физических свойств агрегатов и их динамики. Полученные данные имеют важное значение для дальнейшего развития фундаментальных исследований в области высокомолекулярных белков сократительного аппарата мышечных клеток.

Практическая значимость работы связана с возможностью использования выявленных биохимических и биохимических изменений для разработки новых диагностических и терапевтических подходов в лечении возраст-ассоциированных состояний и наследственных заболеваний миокарда и скелетных мускулатуры. Представленные результаты могут быть использованы при разработке новых фармакологических субстанций, направленных на лизис внутриклеточных и внеклеточных белковых агрегатов.

В целом диссертационная работа характеризуется высоким научным уровнем, методической обоснованностью и значительным объемом выполненных исследований. Работа обладает несомненной научной и практической значимостью, соответствует современному уровню развития биофизики, медицинской генетики и биохимии и представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование.

Таким образом, диссертационное исследование Бобылёва А.Г. «Амилоидная агрегация мышечных белков суперсемейства иммуноглобулинов» даёт весомый вклад в развитие биофизики мышечного сокращения и структурной организации сократительного аппарата клетки и удовлетворяет всем требованиям пунктов 9 – 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени

доктора наук, а её автор, Бобылёв Александр Геннадьевич, заслуживает присуждения ему учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

директор Института молекулярной биологии и генетики
ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗРФ,
д.м.н. А.А. Костарева



Я, Костарева Анна Александровна, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя учёной степени.



Подписи доктора медицинских наук Первуниной Татьяны Михайловны и доктора медицинских наук Костаревой Анны Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

«26»  2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Телефон: 8 (812) 702-37-30; Сайт: <http://www.almazovcentre.ru>
E-mail: finrc@almazovcentre.ru