

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колотьевой Наталии Александровны на тему: «Малые молекулы – переключатели обмена веществ», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

03.01.04 – биохимия

В настоящее время известно, что малые молекулы способны изменять экспрессию генов, влиять на скорость синтеза белка и активность ферментов. Диссертант выбрала для исследования среди множества малых молекул лактат, пируват, малат и оксалоацетат. Актуальность выполненного диссертационного исследования определяется тем, что автор, наряду с изучением функциональных и структурных особенностей естественных интермедиатов, оценивает влияние малых молекул на межмолекулярные взаимодействия белков, конформацию и активность ферментов.

Научная новизна работы несомненна. В системе PASS автором оценена биологическая активность, молекулярные механизмы и фармакологические эффекты пирувата, лактата, малата, оксалоацетата. В программе STITCH произведено компьютерное моделирование потенциальных белковых партнеров, с которыми могут взаимодействовать эти малые молекулы. На основании оценки автореферата можно заключить, что в диссертации впервые установлено влияние пирувата и лактата на межмолекулярное взаимодействие белков группы крови АВ0 и антител. При этом влияние лактата более выражено, чем пирувата. Был использован новый подход для визуализации белковых комплексов с использованием лазерной сканирующей микроскопии с последующей количественной оценкой результатов взаимодействий. Впервые автором убедительно доказано влияние малых молекул на конформацию каталитических белков. Выявлено дозозависимое изменение конформации глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы после инкубации

с малыми молекулами. Показано, что оксалоацетат и малат увеличивают жизнеспособность культуры клеток дермальных фибробластов, а лактат снижает процент жизнеспособных клеток. Установлено изменение активности ферментов фибробластов под влиянием малых молекул.

Полученные автором результаты имеют значение не только для развития фундаментальной науки, они могут быть использованы в дальнейшем для разработки лекарств, изучения молекулярной основы патологических состояний.

Работа выполнена на достаточном клиническом и лабораторном материале, использованы индивидуальные высокоочищенные монокаталитические белки глицерофосфатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.8) и лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27); современные высокоточные и чувствительные методы исследования и статистической обработки данных. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Автореферат достаточно полно отражает суть исследования и отвечает требованиям ВАК. Результаты работы неоднократно докладывались на Всероссийских и международных конференциях и съездах. По теме диссертации опубликовано 43 работы, из них 19 - в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 7 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. По результатам исследования получены три патента РФ.

Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Колотьевой Наталии Александровны представляет законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по оценке участия малых молекул во внутри- и межклеточных взаимодействиях, в частности, белок-белковых и фермент-субстратных,

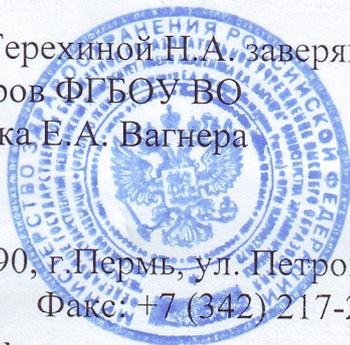
имеющая важное значение для медицины, а именно для биохимии и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующая кафедрой биологической химии  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный  
медицинский университет имени академика  
Е.А. Вагнера» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

*Терехина*

Терехина  
Наталья Александровна

Подпись профессора Терехиной Н.А. заверяю  
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО  
ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера  
Минздрава России



*[Handwritten signature]*

И.А. Болотова

Почтовый адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26  
Тел.: +7 342) 217-20-20 Факс: +7 (342) 217-20-21  
e-mail: terekhina@list.ru

07.04.21