

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Камыниной Маргариты Игоревны на тему: «Анализ роли белков-транспортёров цинка и марганца как прогностических и диагностических маркеров в колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.3. Молекулярная биология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Гомеостаз эссенциальных микроэлементов относится к числу фундаментальных биохимических механизмов клетки. Цинк и марганец входят в состав ключевых металлоферментов. В частности, супероксиддисмутаза Cu/Zn-SOD1 – в цитоплазме и Mn-SOD2 – в митохондриях. Эти соединения участвуют в детоксикации активных форм кислорода, регуляции экспрессии генов и поддержании сигнальных путей, определяющих жизнеспособность клетки. Нарушение внутриклеточного распределения этих ионов способно влиять на окислительно-восстановительный баланс, энергетический обмен и активацию или подавление сигнальных путей в опухолевой клетке, что имеет прямое значение для канцерогенеза. Работа М.И. Камыниной посвящена изучению генетических и фенотипических последствий целенаправленного изменения экспрессии генов-транспортёров, что придаёт ей выраженную актуальность.

Автор обоснованно выбрал в качестве объектов исследования четыре транспортёра с двойной субстратной специфичностью, способных переносить не только цинк, но и марганец (и в меньшей степени некоторые другие двухвалентные ионы, например, железо): *SLC39A8* и *SLC39A14* из семейства ZIP-белков, обеспечивающих импорт катионов, а также *SLC30A3* и *SLC30A10* из семейства белков ZnT, отвечающих за их выведение из клетки. Такой подбор позволил исследовать последствия сдвига баланса импорта и экспорта в обе стороны. Существенным методическим достоинством работы является сочетание двух взаимодополняющих аналитических подходов, оценивающих разные пулы металла. Уровень свободного (лабильного) цинка в живых клетках регистрировался флуоресцентным зондом FluoZin-3 AM с ядерным контрастированием красителем Hoechst 33342, а суммарное содержание микроэлементов определялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Полученные картины распределения иона закономерно соответствуют известным функциям исследованных белков: при сверхэкспрессии *SLC30A3* наблюдалось значительное усиление флуоресценции, соответствующее распределению внутриклеточного цинка – с характерным гранулярным рисунком флуоресценции, отражающим депонирование металла в везикулярных структурах, тогда как при сверхэкспрессии *SLC39A8*

визуализировался именно цитоплазматический цинк, что отвечает функции импорта иона в цитозоль. Тем самым автор не только описал наблюдаемые эффекты, но и валидировал корректность созданных клеточных моделей.

Значительный интерес представляют данные о перестройке восстановительного потенциала клеток. С помощью анализа резазуриновым методом показано, что концентрация НАД(Ф)Н в нокаутных линиях возрастает относительно клеток дикого типа: в клетках HuTu80 с нокаутом *SLC39A14* – в 2,2 и 2,3 раза через 24 и 72 часа соответственно, в НСТ-15 с тем же нокаутом – в 1,5 раза, в HuTu80 с нокаутом *SLC39A8* – в 1,3 раза. Сходная тенденция к усилению митохондриального дыхания зафиксирована и в линиях со сверхэкспрессией: в клетках НСТ-15 со сверхэкспрессией *SLC30A10* – примерно в 1,8 раза после 96 часов инкубации. Принципиально, что и инактивация ZIP-транспортёров, и сверхэкспрессия отдельных ZnT-генов приводят к однонаправленному сдвигу метаболического статуса, что свидетельствует о вовлечении общего адаптивного механизма, связанного с антиоксидантной защитой клетки.

Согласованность биохимических данных с результатами транскриптомного профилирования усиливает доказательность работы: выявленные на уровне молекулярных путей изменения затрагивают апоптоз, клеточный стресс-ответ и репарацию ДНК, то есть именно те процессы, в которых цинк и марганец играют непосредственную регуляторную роль. Научная новизна исследования состоит в том, что впервые методами направленного изменения экспрессии генов изучены биохимические и метаболические последствия модуляции четырёх транспортёров цинка и марганца в опухолевых клетках, а также обосновано положение о том, что биологически значимым параметром является внутриклеточное перераспределение катиона, а не его суммарное содержание. Этот вывод имеет принципиальное значение, поскольку корректирует распространённые представления о пользе неспецифического насыщения клетки микроэлементом. Автореферат оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Резюмируя изложенное, диссертационная работа Камыниной Маргариты Игоревны «Анализ роли белков-транспортёров цинка и марганца как прогностических и диагностических маркеров в колоректальном раке» на соискание ученой степени кандидата биологических наук полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом

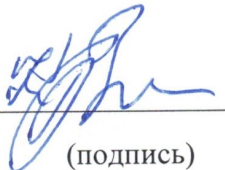
№ 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г., приказом № 1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Камынина Маргарита Игоревна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.3. Молекулярная биология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Козин Сергей Александрович
Доктор биологических наук,

Главный научный сотрудник,

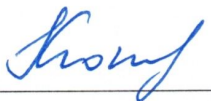
Лаборатория конформационного полиморфизма белков в норме и патологии,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук

 Козин С.А.
(подпись) (Ф.И.О.)

Подпись Козина С.А. заверяю:

Ученый секретарь ИМБ РАН,

 Коновалова Е.Ф.
(подпись) (Ф.И.О.)



«12» августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

Адрес: 19991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32;

тел.: +7 (499)135-23-11, +7 (499)135-11-60; e-mail: isinfo@eimb.ru