Отзыв

официального оппонента на диссертацию **Василевского Александра Александровича «Токсины паукообразных: многообразие, фундаментальные и прикладные аспекты»**, представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия»

Актуальность

Природные токсины (яды) использовались человеком с незапамятных времен. Наряду с понятными и (к сожалению) преступными целями токсины широко использовались в медицине и в хозяйственной деятельности человека. В настоящее время изучение токсинов («токсинология») – огромная область, причем основное применение токсинов в научной работе – их использование в качестве инструментов при исследованиях клеточных ионных каналов различного типа, в первую очередь в нейробиологии. Следует отметить, что «токсинология» - молодая наука, в которой происходит стремительное накопление фундаментальных знаний – анализ токсинов из различных источников, выделение их индивидуальных компонентов и физико-химические и физиологические характеризации последних. Эти исследования имеют все расширяющееся практическое применение – от поиска эффективных противоядий до создания новых лекарств, в первую очередь анальгетиков. Таким образом, можно констатировать, что диссертационная работа А.А. Василевского, посвященная указанным выше вопросам, представляет собой весьма актуальное исследование.

Научная значимость и новизна

В диссертации получен ряд первоклассных научных результатов, лишь небольшая часть которых приведена ниже в качестве примера:

1. Проведены исследования составов яда восьми видов пауков и двух видов скорпионов; установлены первичные структуры нескольких сотен

индивидуальных пептидных токсинов паукообразных, получен ряд рекомбинантных токсинов, охарактеризованы их биологические активности.

Комплексом физико-химических методов изучена пространственная структура ряда токсинов и некоторых пептидных эффекторов, в том числе в моделях мембран, трех защитных пептидов растений и двух искусственных пептидов на их основе.

Из яда пауков разных видов выделены и охарактеризованы селективные модуляторы (ингибиторы) кальциевых каналов Р-типа, пуринергических рецепторов млекопитающих P2X3 (пуротоксины), представляющих привлекательную структурную основу для создания эффективных анальгетиков, а также ингибиторы потенциал-чувствительных натриевых каналов Hm-1, 2 и 3. Охарактеризована новая группа селективных модуляторов потенциал-чувствительных натриевых каналов насекомых β/δ-агатоксины, действующих одновременно на процессы активации и инактивации каналов.

4. Яды скорпионов послужили источником для изучения разнообразия лигандов потенциал-чувствительных калиевых и натриевых каналов. Выделены пептидные токсины, селективно блокирующие потенциал-чувствительные калиевые каналы млекопитающих Kv1.1 и 1.2. Получены модифицированные пептиды с увеличенной аффинностью и/или селективностью в отношении этих каналов. Создана специализированная база данных Kalium, включающая все известные пептидные лиганды калиевых каналов.

Получен новый класс инструментов для визуализации ионных каналов — реккомбинантные химерные белки, содержащие два модуля: селективный нейротоксин и флуоресцентный белок и продемонстрированы области их применения.

Как указано выше, это лишь небольшая часть полученных научно значимых результатов. Следует отметить, что все они являются совершенно новыми и получены автором лично или под его непосредственным руководством.

Практическая значимость

Значительное число результатов может быть использовано в практических целях. Так, полученные блокаторы Kv1.3 уже разрабатываются для терапии аутоиммунных заболеваний. Селективный модулятор канала av2.1 может быть востребован в случае атаксии, мигрени, хронической боли и эпилепсии, а ингибитор ω-токов, - для разработки способов лечения периодических параличей. Мембрано-активные пептиды могут стать новым поколением антибиотиков. Пожалуй, наибольшее практическое значение имеют пуротоксины, в настоящее время на их основе ведется разработка препарата от воспалительной боли.

Достоверность полученных результатов и степень обоснованности выводов положений, выносимых на защиту

Высокий уровень теоретической подготовки автора и адекватное планирование экспериментов с использованием самых современных физико-химических и биоинформатических методов исследования не вызывает сомнений в достоверности полученных данных. Это подтверждается огромным количеством статей по теме диссертации (77!) в журналах, индексируемых в базах Scopus/Web of Science и главах в 3 книгах, а также 5 патентными заявками. Данные работы были многократно представлены на международных и российских конференциях.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из представленных результатов, не содержат внутренних противоречий и соответствуют поставленной цели исследования и ее задачам. Таким образом, представленные в диссертации положения, выносимые на защиту, и выводы являются обоснованными и достоверными.

Общая характеристика работы

Докторская диссертация А.А. Василевского подводит итоги многолетних исследований, начатых под руководством академика Е.В. Гришина и продолженных автором самостоятельно. При чтении диссертации прежде всего обращает на себя внимания огромный объем проведенных исследований: по результатам работы опубликовано около 80 работ, под руководством А.А. Василевского защищены восемь кандидатских диссертаций, результаты которых обобщены в рецензируемой работе. Диссертационная работа изложена на 581 странице, построена по традиционной схеме (введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список цитируемой литературы, включающий 1258 (!) источников.

Обзор литературы, занимающий 202 страницы текста и состоящий из 20 подразделов является, безусловно, наиболее полным сводом данных о токсинах паукообразных. Его подразделы касаются медицинского значения, молекулярного состава, низкомолекулярных и белковых компонентов ядов паукообразных, а также их многочисленных групп пептидных компонентов. Рассмотрены также биосинтез и эволюция токсинов, их применения в исследованиях нервной системы и возможное практическое использование. Содержание и объем обзора позволяет рекомендовать его в качестве отдельной монографии, которая, безусловно, будет востребована исследователями.

Раздел «Материалы и методы» подробно описывает методики, которые были использованы для выполнения экспериментальных задач. Из чтения раздела становится очевидной чрезвычайная широта примененных методов и высокая квалификация автора.

Раздел «Результаты и их обсуждение» состоит из 12 (!) больших подразделов, суммирующих полученные результаты. Раздел охватывает весь огромный массив данных, полученных автором, начиная с исследований молекулярного состава ядов паукообразных и изучения структуры их полипептидных компонентов до детального описания взаимодействия с глутаматных

рецепторов с их лигандами. Подробное описание полученных результате заняло бы слишком много места в отзыве, поэтому хотелось бы ограничиться общей высокой оценкой полученных результатов и их огромной ценностью для науки.

Разделы «Заключение» и «Выводы» суммируют полученные результаты в краткой форме.

В целом можно констатировать, что А.А. Василевский далеко продвинул исследования токсинов, придав этим исследованиям совершенно новые аспекты. Работы, выполненные ранее в этой области, были достаточно разрозненными и не образовывали единой методологии. А.А. Василевский придал исследованиям систематический характер, что дало прекрасные результаты. Диссертация А.А. Василевского хорошо оформлена, написана ясным научным языком и успешно проиллюстрирована. Содержание автореферата диссертации полностью соответствует содержанию работы.

Резюмируя, можно отметить, что диссертационная работа Василевского Александра Александровича соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 со всеми последующими изменениями Постановлений Правительства РФ), а сам диссертант заслуживает присвоения искомой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

Официальный оппонент

Кочетков Сергей Николаевич, д.х.н., академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

«19» 10 2026 г.

Почтовый адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

Телефон: 8 (499) 135-98-24

Подпись С.Н. Кочеткова удостоверяю

Ученый секретарь ИМБ РАН, к.ф.-м.н. _____ /

Е.В. Коновалова /

м.п.