

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНИЦРР» Минздрава
России, академик РАН, проф.



В.А.Солодкий

2021г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального Государственного Бюджетного Учреждения "Российский Научный Центр Рентгенорадиологии" Министерства Здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Салеевой Дарьи Владиславовны на тему «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 – «Радиобиология».

Актуальность темы диссертационного исследования

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертация посвящена исследованию актуальной проблемы – участие микроРНК в ответе клеток на воздействие ионизирующего излучения.

Изменения в микроРНК-регуляции отмечаются при большом спектре заболеваний, включая онкологию. МикроРНК рассматриваются как перспективные маркеры и потенциальные терапевтические агенты, активно изучается их роль в патогенезе заболеваний. В геноме человека обнаружены более тысячи микро-РНК, каждая из которых потенциально может регулировать сотни мРНК, поэтому они играют определяющую роль во многих клеточных процессах, в тоже время, их роль в таких биологических процессах как радиочувствительность и радиорезистентность продолжает изучаться. В современной литературе имеются данные о взаимосвязями ряда микроРНК с развитием радиорезистентности опухолевых клеток, что позволяет предположить, что углубленные исследования этих процессов могут иметь прямой выход на их практическое применение. Поэтому исследование Салеевой Д.В. актуально и имеет важное практическое значение.

ВУХД №	4054
ДАТА	06.10.2021г.
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	5
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Барназяна ФМБЦ России	

Научная новизна и практическая значимость

В диссертации впервые проведен тщательный анализ комплекса молекулярно-генетических показателей, раскрывающих особенности взаимодействия ряда генов и некодирующих РНК. В экспериментах *in vitro* показана активация P53 – системы в нормальных лимфоцитах человека при воздействии малых доз ионизирующего излучения, и как следствие, формирование адаптивного ответа, и отсутствие активации P53-системы в культуре перевивных лимфобластных клетках Jurkat. Обнаруженные нарушения в формировании адаптивного ответа в опухолевых клетках, позволили автору высказать предположение о возможности использования малых доз ионизирующего излучения в качестве радиомодифицирующего агента для повышения резистентности нормальных, окружающих опухоль, тканей. Данное предположение о перспективности использования малых доз перед высокодозовой терапией высказывалось в ряде исследований, однако в диссертационной работе Салеевой Д.В., впервые исследованы молекулярные механизмы, подтверждающие и обосновывающие применение данного метода радиомодификации.

Проведенное автором исследование по оценке активности генов-супрессоров и онкогенов, позволили выделить ряд маркеров ответа на воздействие ионизирующего излучения. Показано, что изменения экспрессии генов P53, PTEN, днРНК PINT, DINO, а также miR-27a и miR-125b могут, на ранних сроках после облучения, являться маркерами развития радионеизированных опухолей, а также определять путь ответа клетки на лучевое воздействие. Полученный автором результат является важным не только в онкологической практике, как маркер развития опухоли, но также в оценке риска при воздействии радиации, например, в случаях чрезвычайных ситуаций.

Достоверность полученных результатов

Работа выполнена на высоком современном методическом уровне, использованы высокотехнологические молекулярно-генетические методы. Обзор литературы, постановка цели и задач исследования, проведение и обсуждение результатов свидетельствуют о хорошей теоретической и практической подготовленности докторанта. Сформулированные в диссертации выводы, обеспечиваются глубоким анализом современной литературы по теме диссертационной работы, грамотно спланированных ходом исследования, применением адекватных методов статистической обработки полученных результатов. Основные положения исследования доложены на Международных конгрессах и конференциях высокого уровня. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 1 в журнале, цитируемом SCOPUS, 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат и печатные работы полностью отражают материалы диссертации.

Все результаты и описанные эффекты характеризуются высокой статистической значимостью.

Таким образом, научные результаты и выводы, полученные Салеевой Д.В., являются обоснованными и достоверными.

Структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключение, выводы, а также список литературы, состоящий из 206 источников (из них 185 зарубежных) и приложение. Основной текст диссертации изложен на 127 страницах, сопровождается 31 рисунком и 7 таблицами.

Во введении раскрыта актуальность темы исследования, определены цели и задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, представлены современные данные об особенностях радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток. Автором проведен детальный анализ основных сигнальных путей клеточного ответа на воздействие ионизирующего излучения, выделены ключевые внутриклеточные мишени радиониндуцированного канцерогенеза. Приведена современная точка зрения на роль некодирующих РНК в патогенезе онкозаболеваний и в возможности использования их в качестве показателей прогноза. Обзор литературы (23 стр.) затрагивает ключевые работы по тематике исследования, написан хорошим литературным языком и представляет самостоятельный интерес для широкого круга радиобиологов, врачей и генетиков.

Во второй главе перечислены экспериментальные методы, оборудование и схемы экспериментов. Подробно описываются методы культивирования тканей и модели *in vivo*, использованные в работе. Приведены схемы облучения животных, методы оценки воздействия, подробно описаны молекулярно-генетические методы, статистическая обработка.

Основные экспериментальные результаты и их обсуждение представлены в третьей главе. Приводятся данные по активности исследуемых генов в экспериментах *in vitro* в неизмененных лимфоцитах человека и в культуре лимфобластных клеток. Автором определены основные параметры активности генов и некодирующих РНК при воздействии малых и высоких доз ионизирующего излучения. Проводится сравнительный анализ результатов *in vivo*, определены основные показатели активности исследуемых генов и миРНК в динамике

формирования радиониндуцированных опухолей. Автором проводится оценка полученных результатов.

Сделанные выводы полностью соответствуют результатам исследования и подчеркивают фундаментальную и клиническую важность проведенного исследования.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе Салеевой Д.В. нет. Работа написана предельно ясно и хорошо иллюстрирована. Имеются несколько замечаний редакционного характера.

1. В главе Материалы и методы рекомендуется привести список анализируемых генов, миРНК, днРНК.
2. Недостаточно подробно приведены методы получения фракции лимфоцитов периферической крови, при сравнении воздействия ионизирующего излучения на лимфоциты, было бы полезно знать уровень пролиферативной активности клеток Jurkat.
3. Вывод 6 является очень общим и не следует из приведенных в диссертации результатов.

Заключение

Диссертационная работа диссертации Салеевой Дарьи Владиславовны на тему «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 - радиобиология является законченной научно-квалификационной работой. Работа содержит новое решение актуальной научной задачи - изучение комплекса генетических структур (генов и их регуляторов - некодирующих РНК, в частности днРНК и миРНК), функции которых могут иметь существенное значение в ответе клетки на облучение, как при действии МДР, так и при действии ВДР в нормальных и злокачественных клетках. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Салеевой Дарьи Владиславовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Салеева Дарья Владиславовна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Отзыв на диссертационную работу Салеевой Дары Владиславовны подготовлен заведующим Научно-исследовательским отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом России Боженко Владимиром Константиновичем, обсужден и утвержден на научно-практической конференции отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей (протокол № 9 от 22 сентября 2021 г.)

Отзыв составил

Зав. научно-исследовательским отделом молекулярной биологии
и экспериментальной терапии опухолей

д.м.н., проф. *29.09.2021г.*

Боженко

Боженко В.К.

Подпись Боженко В.К. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

д.м.н., проф.

Чаллагова

Чаллагова З.С.

