

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор – начальник управления
научной политики

ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

профессор РАН, д.ф. –м.н., профессор

А.А. Федянин



2021г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертацию Сергеевой Ольги Николаевны на тему: «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах - мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Высокая актуальность темы бесспорна и обусловлена тем, что меланома кожи – агрессивное злокачественное новообразование с самым высоким показателем смертности среди дерматологических онкозаболеваний, отсутствием эффективной терапии диссеминированных форм. Частота развития меланомы кожи продолжает увеличиваться не только в России, но и в других странах мира среди лиц со светлым типом кожи. Ввиду ряда затруднений с ранней диагностикой меланомы, возникает необходимость разработки методов контроля опухолевой прогрессии на более ранних этапах, поскольку возникновение метастазов резко снижает шанс пациента на успешное

излечение. В этом аспекте вызывают интерес научные подходы к диагностике и лечению меланомы, рассматривающие в качестве мишеней открытые в последние десятилетия молекулы микроРНК. Анализ экспрессии микроРНК позволяет предположить их онкогенную или опухолесупрессивную роль в злокачественном новообразовании, также микроРНК регулируют процессы пролиферации, апоптоза, инвазии и ангиогенеза в опухолевых клетках

В этом плане актуальность диссертационного исследования Сергеевой Ольги Николаевны, которое ставит цель установить изменения уровней экспрессии группы опухоль-ассоциированных микроРНК в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе, определить сигнальные пути, регулируемые данными микроРНК, и характер изменения экспрессии генов-мишеней данных микроРНК.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Показано, что на преметастатическом этапе развития меланомы в легких наблюдается снижение уровня let-7b-5p, а в печени - повышение уровня miR-155-5p и miR-21a-5p, а также снижение miR-205-5p, что свидетельствует о роли опухолевого микроокружения в развитии опухолевого процесса.

Показано, что микроРНК, уровни, которых изменены в органах-мишенях метастазирования меланомы, регулируют преимущественно факторы транскрипции (NFE2L2) и регуляторы ангиогенеза (VEGFA и CD31).

Установлено, что в печени мышей C57Bl6/B16 на преметастатическом этапе определяется снижение уровня мРНК транскрипционного фактора NFE2L2 и фактора роста сосудистого эндотелия А

Установлено, что в печени мышей C57Bl6/B16 на преметастатическом этапе наблюдается повышение уровня белков, принимающих участие в ангиогенезе: VEGFA и CD31.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использования методов исследования, адекватных поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и форумах.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 в журнале, рекомендованном ВАК РФ для публикации результатов исследований работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные данные об изменении относительных уровней экспрессии микроРНК (let-7b-5p, miR-155-5p, miR-21a-5p, miR-205-5p), которые выступают при меланоме кожи в роли онкосупрессоров и онкогенов, могут учитываться при разработке новых подходов к противоопухолевой терапии,

основанных на нацеленном воздействии на определенные молекулярные мишени.

Дифференцированное изменение уровня фактора роста сосудистого эндотелия А в печени, а также повышение пролиферации клеток паренхиматозных органов (легкие, печень), может являться маркером ремоделирования органа, что связано с метастазированием.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация Сергеевой О.Н имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследования и их обсуждения. В работе представлены также заключение, практические рекомендации и выводы. Библиографический указатель включает 197 источников, из них 3 источника отечественных и 194 зарубежных авторов. Рукопись диссертации аккуратно оформлена и иллюстрирована 2 таблицами и 22 рисунками.

Раздел «Введение» обосновывает актуальность настоящего исследования, определяет его основные цели и задачи. Цель и задачи исследования конкретны и последовательны. Они соответствуют тематике и направленности диссертационной работы.

Обзор литературы освещает современные представления о механизмах метастазирования, роли премеастических ниш и опухолевого микроокружения в метастазировании злокачественных новообразований.

Глава «Материалы и методы» изложена достаточно подробно. Высокий научно-методический уровень работы Сергеевой О.Н. подтверждается использованием современных методов исследования: выделения тотальной РНК постановка ОТ-ПЦР в реальном времени, иммуногистохимического анализа, а также биоинформатического анализа, статистической обработке с описанием полученных данных.

В главе «Результаты исследования» представленные данные хорошо иллюстрированы, таблицы и рисунки дополняют содержательную часть описания результатов.

Глава «Обсуждение» характеризуется глубиной анализа литературы, критическим подходом к оценке собственных результатов при сопоставлении с данными литературы.

Диссертационную работу завершают краткое заключение, выводы и список использованной Сергеевой О.Н. литературы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс и используются в лекционном курсе по теме «Канцерогенез» при обучении студентов по специальности «лечебное дело» на кафедре патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Замечания

Можно отметить некоторые стилистические неточности, которые не влияют на научную ценность работы. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны «Изменение экспрессии микроРНК и их генов-мишеней, связанных с ангиогенезом в органах - мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение как для практического здравоохранения, так и для экспериментальной патологической физиологии.

В исследовании Сергеевой Ольги Николаевны решена научная задача, подтверждающая важную роль исследуемых микроРНК в активации ангиогенеза и клеточной пролиферации, изменении функционирования

транскрипционных факторов в органах-мишенях метастазирования меланомы на преметастатическом этапе.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сергеевой Ольги Николаевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (протокол № 7 от «6» сентября 2021г.).

Заведующий кафедрой физиологии и общей патологии
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, профессор Кошелев Владимир Борисович
«07» сентября 2021г.

Подпись В.Б. Кошелева заверяю
декан факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»
академик РАН, д.б.н., профессор



Ткачук Всеволод Арсеньевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, г. Москва, Ленинские горы д. 1

Тел.: (495) 939-10-00 e-mail: info@rector.msu.ru