

ОТЗЫВ

официального оппонента Сапожникова Александра Михайловича на диссертационную работу Горбуновой Анны Сергеевны «Роль белков контроля качества митохондрий в прогрессировании аденокарциномы легкого», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия

Актуальность темы диссертационной работы

Расширение существующих представлений о механизмах инициации и прогрессирования опухолеобразования безусловно является актуальным разделом биомедицинской науки, к которому относится диссертационная работа А.С.Горбуновой, посвященная исследованию молекулярных особенностей вовлеченности митохондрий в процессы канцерогенеза у больных раком легкого. Наибольшее внимание в рассматриваемой диссертации уделяется аденокарциноме легкого (АКЛ), что связано с наиболее широкой распространенностью в мире этой разновидности немелкоклеточного рака легкого в настоящее время. Разработка данной темы имеет важное научно-практическое значение, в частности, для получения дополнительной информации о молекулярных механизмах развития АКЛ, способствующей выявлению новых мишеней для таргетной противоопухолевой терапии и для совершенствования подходов к прогнозированию выживаемости пациентов с АКЛ.

Одним из актуальных вопросов проведенного исследования является поиск белков контроля качества митохондрий, достоверно связанных с патогенезом АКЛ, и выявление механизмов вовлеченности этих белков в процессы канцерогенеза. В диссертационной работе показано, что одним из наиболее значимых белков этого ряда для АКЛ является BNIP3, белок семейства Bcl-2, реализующий свое регулирующее действие на канцерогенез за счет влияния на процессы программированной клеточной гибели и митофагии.

Основные результаты диссертационной работы

В ходе выполнения диссертационной работы автором было проведено исследование роли белков контроля качества митохондрий в прогрессировании АКЛ с помощью анализа клинического материала (в частности, образцов опухолевых и соответствующих нормальных тканей) 80 пациентов с данной патологией, разделенных на группы по обоснованным клинико-патологическим признакам. В этом разделе работы на основании литературных данных был сформирован список из восьми ключевых белков контроля качества митохондрий и проведен сравнительный анализ уровней выбранных белков в образцах нормальных и опухолевых тканей пациентов. Представленные данные свидетельствуют о том, что уровень двух белков из анализируемого ряда (BNIP3

и GPX4) были достоверно повышены в опухолевых тканях пациентов по сравнению с образцами нормальных тканей. Было также проанализировано влияние изучаемых белков и клинко-патологических признаков на выживаемость пациентов с АКЛ. Полученные данные позволили автору предложить номограмму для предсказания выживаемости пациентов с АКЛ.

В связи с обнаруженной высокой значимостью белка BNIP3 в регуляции канцерогенеза, отдельный раздел исследования был посвящен изучению роли и механизмов действия этого протеина в *in vitro* культурах двух линий АКЛ, нативных и с применением трансфекции для подавления экспрессии белка BNIP3. Полученные данные свидетельствовали о том, что снижение уровня BNIP3 приводило в модели индуцированного апоптоза к повреждению митохондрий, что обуславливало усиленный выход цитохрома c в цитоплазму, влекущего за собой активацию эффекторных каспаз программированной клеточной гибели.

Совокупность полученных автором экспериментальных данных явилась основанием для формирования положений, выносимых на защиту. Большой объем результатов исследований свидетельствует о высокой степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что сформулированные автором цель и задачи диссертационной работы достигнуты.

Достоверность и новизна полученных результатов

Работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных методов биохимии, молекулярной и клеточной биологии, а также актуальных методов математического анализа. Все результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Автором проведено достаточное количество экспериментов, полученные данные проанализированы с применением адекватных статистических методов и достоверны.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы связана с получением новых данных о роли белков контроля качества митохондрий в патогенезе АКЛ с использованием детального сравнительного анализа образцов опухолевых и нормальных тканей большой группы пациентов. Впервые было проведено комплексное изучение влияния уровня исследуемых белков и совокупности клинко-патологических признаков пациентов с АКЛ на выживаемость онкологических больных. Наряду с этим, была установлена неизвестная ранее функция BNIP3, представителя семейства Bcl-2, в программированной гибели клеток АКЛ.

Изложенные в диссертационной работе данные несомненно обладают теоретической и практической значимостью.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 138 страницах, иллюстрирована 19 рисунками, 9 таблицами. Содержит 2 приложения. Диссертационная работа написана в общепринятом стиле и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы, список литературы. Список литературы включает 207 источников.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи, аргументированы научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимости работы.

Обзор литературы изложен очень подробно, посвящен анализу широкого спектра литературных источников, имеющих отношение к теме диссертации. Этот обзор может явиться основой хорошей статьи в одном из международных журналов.

Во второй главе описаны материалы исследований, изложены методические приемы, с помощью которых были решены поставленные задачи. Несомненным достоинством работы является разнообразие и высокий методологический уровень использованных подходов, а также детальное и четкое описание всех использованных методов. Подробно охарактеризованы методы статистической обработки полученных результатов, которые соответствуют современным требованиям.

В третьей главе приведено описание полученных результатов, основные из которых уже были изложены выше.

В главе «Обсуждение полученных результатов» проводится анализ и значение полученных результатов, дискутируется их соответствие литературным данным.

В разделе «Заключение» приводится сжатое описание основных полученных результатов с указанием их научно-практической значимости.

Выводы полностью обоснованы результатами проведенного исследования. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

У меня не возникло замечаний к рассматриваемой диссертационной работе. Можно лишь отметить некорректное с моей точки зрения употребление в качестве глагола термина «таргетировать, таргетируют» (стр. 43 и др.).

Заключение

Таким образом, диссертационная работа А.С. Горбуновой «Роль белков контроля качества митохондрий в прогрессировании аденокарциномы легкого» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата биологических наук Копеиной Гелины Сергеевны, и содержит новое решение актуальной задачи выявления механизмов вовлеченности белков контроля качества митохондрий в патогенез рака легкого, имеющей существенное значение для специальности 1.5.4 – Биохимия.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Горбуновой Анны Сергеевны полностью отвечает требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (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., №426 от 20.03.2021 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клеточных взаимодействий Федерального государственного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН),
доктор биологических наук (14.00.36 Аллергология и иммунология), профессор

Сапожников А.М.

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10,
телефон: +74953304011,
e-mail: amsap@mail.ru.

Подпись Сапожникова А.М. удостоверяю:

Ученый секретарь ИБХ РАН,
доктор физико-математических наук

В.А. Олейников

«21» ноября 2022 г.

