

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Палкиной Надежды Владимировны на тему «РОЛЬ МИКРОРНК miR-106a, miR-4286, miR-3065 И miR-204 В РЕГУЛЯЦИИ КЛЮЧЕВЫХ МЕХАНИЗМОВ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки).

Учитывая продолжающийся существенный рост частоты развития меланомы кожи в России и других странах мира, а также недостаточно эффективную лекарственную терапию диссеминированной формы данной опухоли, необходимо предпринять дальнейшие шаги по исследованию фундаментальных механизмов развития и прогрессирования данного заболевания. В этой связи особое значение принимают попытки анализа молекулярного профиля клетки, на уровне которого происходят значимые перестройки при канцерогенезе. Детекция предполагаемых молекулярных мишеней и механизмов в опухолевых клетках меланомы кожи является важнейшим шагом не только в успешной диагностике, но и выработке новых стратегий для успешной фармакотерапии.

В данном свете диссертационное исследование Палкиной Н.В. посвящено определению различий полного экспрессионного профиля известных зрелых молекул микроРНК человека в опухолевых клетках меланомы кожи по сравнению с клетками доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи с выявлением молекул, имеющих измененную экспрессию, и дальнейшим установлением их функциональной роли в злокачественных меланоцитах *in vitro*, и имеет важное стратегическое значение в клеточной биологии, патофизиологии, молекулярной онкологии.

Для понимания механизмов влияния некодирующих молекул РНК малого размера (класса «микроРНК»), которые имели изменение экспрессии при меланоме и, по данным проведенного автором биоинформатического поиска сигнальных путей и генов-мишеней, анализа литературных данных, были связаны с канцерогенезом, но не исследованные при меланоме, на ключевые механизмы опухолевой прогрессии клеток, автор последовательно решает поставленные в диссертации задачи, показывая влияние внедрения в геном клеток различных клеточных культур меланомы модуляторов экспрессии микроРНК miR-106a, miR-4286, miR-3065, miR-204 на клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию, способность к образованию колоний, уровень апоптоза и экспрессию генов-мишеней, имеющих свойства регуляторов обозначенных процессов.

Автор впервые показывает, что целенаправленные изменения уровней молекул микроРНК miR-106a, miR-4286, miR-3065, miR-204 в опухолевых клетках меланомы имеют про- и противоопухолевые эффекты *in vitro*, и обосновывает гипотезу об участии влияния микроРНК с измененной экспрессией при меланоме в регуляции ключевых механизмов опухолевой прогрессии клеток данной злокачественной опухоли.

Наконец, диссертант выявила новые механизмы опухолевой прогрессии клеток меланомы с участием исследуемых в работе микроРНК, заключающиеся в регуляции ими экспрессии онкогенов и опухолевых супрессоров *APLN*, *FPGS*, *HMGAI*, *RRN3*, *GRP55*, *HIPK1*, *ITGA1*, *BCL2* и *TGFBR1*, являющихся мишенями исследуемых микроРНК.

Важным положительным моментом работы представляется переход автора из плоскости фундаментальных заключений в практические утверждения, способствующие

развитию трансляционной медицины. В частности, противоопухолевые эффекты, полученные на клетках меланомы при модуляции уровней микроРНК miR-106a, miR-4286, miR-3065, miR-204 могут в дальнейшем стать основой разработки эффективного противоопухолевого лечения.

Объективность полученных данных подтверждается достаточным объемом материала исследования, комплексом информативных молекулярно-биологических, клеточно-биологических, морфологических, биоинформационных, статистических методов, описанных в автореферате (анализ гистологических срезов и макродиссекция, микроэррей, ПЦР в режиме реального времени, культивирование опухолевых клеток, трансфекция, проточная цитометрия, спектрофотометрические методы и др.), качеством экспериментов с использованием внутренних и внешних контролей, оценкой эффективности, валидацией методов.

Теоретическая и практическая ценность работы заключаются в получении новых данных о регуляторном потенциале микроРНК на различные аспекты функционирования меланоцитарных опухолевых клеток, связанные с ростом и распространением опухоли, что создает условия по дальнейшему успешному использованию результатов проведенных исследований в трансляционной медицине.

Полученные Палкиной Надеждой Владимировной результаты позволили обосновать 9 выводов, заключающих в себе теоретическую и практическую значимость проведенного исследования.

Автореферат построен по традиционной схеме, отражая в полной мере проведенные этапы исследования и материалы диссертационной работы. Полученные данные для удобства восприятия адекватно представлены в таблицах и графиках. Основные положения отражены в 33 печатных работах, из которых 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 4 статьи в зарубежных изданиях, включенных в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 1 патент, 1 монография. Результаты диссертационной работы Палкиной Н.В. были представлены на многочисленных конференциях и симпозиумах, обращает на себя внимание активное участие диссертанта в зарубежных конференциях.

К оформлению и содержанию автореферата принципиальных замечаний не имею.

В целом после ознакомления с авторефератом Палкиной Н.В. можно сделать заключение, что диссертационное исследование выполнено на актуальную тему биомедицины и содержит оригинальные и информативные экспериментальные данные, обладающие научной новизной, высокой практической значимостью и востребованностью в практическом здравоохранении. Таким образом, автореферат диссертационного исследования Палкиной Надежды Владимировны содержит основные положения диссертации на тему: «Роль микроРНК miR-106a, miR-4286, miR-3065 и miR-204 в регуляции ключевых механизмов опухолевой прогрессии меланомы кожи», наглядно представляет преимущества, достоинства и достижения работы, содержит решение научной проблемы, имеющей важное теоретическое значение для социально-значимых заболеваний, к которым относятся злокачественные новообразования, и отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 1024 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к

докторским диссертациям, а ее автор – Палкина Надежда Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки).

Проректор по научной деятельности,  
заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии  
Медицинской академии имени С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. Вернадского»  
доктор медицинских наук, профессор  
Кубышкин Анатолий Владимирович

«20» 09 2021 г.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология

Согласен на сбор, хранение, обработку персональных данных.

Служебный адрес: 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, Бульвар Ленина, 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения «Крымский федеральный университет им. Вернадского». Сайт: <http://cfuv.ru>.

Тел.: 8 (3652) 554-940, 8 (3652) 554-906. E-mail: [Kubyshkin\\_av@mail.ru](mailto:Kubyshkin_av@mail.ru).

