

ОТЗЫВ

официального оппонента по диссертационной работе

СУХОВСКИХ Анастасии Владимировны,

“Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека”,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по

специальностям 03.01.03 молекулярная биология, 03.01.04 биохимия

Диссертационная работа СУХОВСКИХ А.В. посвящена актуальной теме – функциональной характеристике основных компонентов внеклеточного матрикса ткани предстательной железы человека – протеогликанам, играющим важную роль в процессе развития опухолей и их метастазирования. Исследование механизмов развития опухолей предстательной железы человека и их лечения представляет важную проблему в современной онкологии, включая дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы человека. В этом плане работа СУХОВСКИХ А.В. является новым, оригинальным исследованием, восполняющим существенный пробел в основных фундаментальных исследованиях механизмов малигнизации, которые могут быть важными и для других опухолей.

Цель работы – изучение вовлеченности и функциональной роли протеогликанов предстательной железы *in vivo* и в экспериментальной системе *in vitro* – представляется достаточно актуальной, новой и оригинальной.

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений, так как впервые проведено изучение экспрессии коровых белков протеогликанов в клинических образцах предстательной железы *in vivo* на уровне мРНК и на белковом уровне. Автором показано, что экспрессия коровых белков протеогликанов в опухолях предстательной железы характеризуется снижением экспрессии декорина и люмикана и увеличением экспрессии глипикана-1 и синдекана-1 по сравнению, как с нормальной тканью, так и с доброкачественной опухолью предстательной железы. Эти данные имеют несомненную новизну ценность в связи с возможными новыми подходами по дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы человека. Следует отметить научную новизну выводов работы, изложенных также в пунктах 2 и 3 (исследования *in vivo*). Кроме изучения коровых белков, в работе впервые изучено содержание углеводных цепей протеогликанов

(гепарансульфата и хондроитинсульфата) и обнаружено снижение содержания гепарансульфата в строме опухоли.

Значительный интерес представляет часть работы, выполненная *in vitro*. Автор впервые показано, что совместное культивирование опухолевых клеток предстательной железы и фибробластов приводит к изменениям коровых белков протеогликанов в обоих типах клеток. После совместного культивирования опухолевых клеток линии РС3 в фибробластах обнаружено увеличение экспрессии альфа-мышечного актина, что свидетельствует о возможной трансформации нормальных фибробластов в ассоциированные с опухолью. Совместное культивирование опухолевых клеток предстательной железы с фибробластами *in vitro* приводит к снижению пролиферативной активности фибробластов и изменению паттерна экспрессии протеогликанов в них. Эти результаты важны для понимания роли протеогликанов в молекулярных механизмах трансформации фибробластов опухоли.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

В работе использованы современные методы исследований, адекватные цели и задачам. Кроме основных методов по оценке экспрессии коровых белков протеогликанов (на уровне мРНК и на белковом уровне) в норме, при гиперплазии и опухоли предстательной железы, проведен иммуногистохимический анализ коровых белков и ряд других современных методов. При проведении иммуногистохимического анализа содержания гепарансульфата и хондроитинсульфата автор выявила изменения в содержании углеводных цепей ГАГ на поверхностях опухолевых клеток, играющих ключевую роль в опухолевом росте и метастазировании.

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 95 страницах текста, включает 28 рисунков и 3 таблицы. Диссертационная работа включает список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы.

Список цитированной литературы включает преимущественно современные работы зарубежных исследователей, что также указывает на недостаточность развития данного оригинального направления исследований в нашей стране и, возможно, будет способствовать их развитию.

Следует отметить в качестве положительного факта, что результаты работы неоднократно представлены и обсуждены на конференциях онкологов, биохимиков и молекулярных биологов, как в нашей стране, так и за рубежом. В связи с этим можно сказать, что работа автора выполнена в области молекулярной биологии и медицины.

Заслуживает особого одобрения опубликование результатов исследования в ряде отечественных и зарубежных журналов, в том числе имеющих высокий импакт фактор.

Среди некоторых замечаний и пожеланий хотелось бы отметить лишь отсутствие схем, которые бы были интересны при изложении закономерностей вовлечения протеогликанов в процессы опухолевого роста и метастазирования (например, участие матриксных металлопротеаз в процессе метастазирования, связанное с деградацией протеогликанов).

На основании рассмотрения результатов исследований считаю, что работа СУХОВСКИХ Анастасии Владимировны "Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.03 молекулярная биология, 03.01.04 биохимия полностью соответствует искомой степени, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Официальный оппонент,
главный научный сотрудник лаборатории экспериментальных моделей нейродегенеративных процессов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины", доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 630117, г. Новосибирск, Тимакова, 4
Тел. (383) 3730293 e-mail: t.a.korolenko@physiol.ru

Короленко Т.А.

Подпись Короленко Т.А. подтверждаю
Ученый секретарь НИИФФМ, к.м.н.

Северюкова Н.Ф.

15.08.2018



Подпись Северюкова Н.Ф.
Начальник ОК [подпись]