

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Гераськина Станислава Алексеевича на диссертационную работу Салеевой Дарьи Владиславовны «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 – радиобиология

Актуальность темы. Медицинские технологии с использованием ионизирующих излучений спасают тысячи жизней. Для увеличения эффективности лучевой терапии и снижения риска развития отдаленных последствий облучения у лиц, пострадавших от радиационных аварий, необходимо проведение исследований механизмов радиационного канцерогенеза. После радиационного воздействия наблюдаются значительные изменения профиля экспрессии сотен генов, вовлеченных в работу важнейших внутриклеточных процессов. К сожалению, временная динамика пострадиационного изменения экспрессии генов и регуляторов их экспрессии – некодирующих ДНК – в отдаленные сроки после лучевого воздействия мало изучена. При ряде онкологических заболеваний сведения о генетических и эпигенетических изменениях функционирования генов позволяют направленно воздействовать на экспрессию генов, приводя, тем самым, к замедлению клеточного роста, снижению резистентности опухолевых клеток к лучевой и химиотерапии. Поэтому диссертационное исследование Салеевой Д.В., посвященное анализу роли некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественно перерожденных клетках, обладает несомненной актуальностью.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность. Диссертационная работа Салеевой Д.В. выполнена с использованием адекватных

вход № 4003

ДАТА 01 ОКТ 2021
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 6
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Сурикова ФМБА России

объективных моделей экспериментальных исследований, общепринятых методов статистического анализа полученных результатов. Надёжность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечены использованием достаточного количества экспериментальных животных, воспроизведением результатов в независимых сериях экспериментов. Значительное число полученных автором экспериментальных данных, адекватное формирование групп опыта и контроля, достаточные сроки наблюдения в ходе выполнения экспериментов и правильно выбранные методы статистической обработки полученных результатов обеспечивают достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна. Впервые:

- показаны различия роли генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*, в процессе радиоиндуцированного опухолеобразования;
- выявлены различия в радиочувствительности нормальных и злокачественных клеток человека линии Jurkat *in vitro* к действию малых доз радиации, которые выражались в повышенной устойчивости нормальных клеток, предварительно облученных в малой дозе;
- была обнаружена тенденция к снижению опухолеобразования у мышей линии C57Bl/6 с предварительно трансплантированными в заднюю лапу опухолевыми клетками, которые подверглись 4x-кратному облучению дозой 75 мГр на 10, 13, 17 и 21 сутки после трансплантации. При этом в клетках костного мозга, тимуса и селезенки у инокулированных животных наблюдали активацию генов-супрессоров и ингибирование ряда онкогенов.

Теоретическая и практическая значимость. Облучение в малых дозах может стабилизировать состояние здоровых клеток при облучении в высоких дозах. Такой подход может быть эффективным для защиты нормальных клеток, окружающих опухоль при радиотерапии. Идентификация патологических путей, в которых задействованы гены и некодирующие РНК,

в ответ на действие радиации в малой и высокой дозе в нормальных и злокачественных клетках открывает возможности для разработки панели биомаркеров как ранних показателей радиоиндуцированного опухолеобразования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях. Основные результаты диссертации опубликованы в 13 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Апробация результатов диссертации проведена на международных и всероссийских научных и научно-практических конференциях.

Содержание работы. Во введении четко обоснована актуальность, сформулированы цели и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость работы. Целям и задачам исследования соответствует структура состоящей из четырех глав работы.

Необходимо отметить достаточно полный и хорошо написанный обзор литературы, из которого становятся понятны нерешенные вопросы в избранном направлении. В анализе использованы 206 научных работы, в том числе 185 на иностранном языке.

Вторая глава, посвящена изложению материалов и методов. С необходимой детальностью описаны использованные в работе материалы (биоптаты опухолей и нормальных клеток человека, клеточные культуры и лабораторные животные), а также широкий спектр методов исследования. Знакомство с этой главой не оставляет сомнений – значительная часть представленных в работе экспериментальных данных получена либо самостоятельно Салеевой Д.В., либо при ее непосредственном участии.

Представленные в главе 3 результаты экспериментальных исследований являются компонентами единой, хорошо продуманной исследовательской программы. Представлены результаты оценки активности

регулируемых некодирующими РНК генов в ходе развития ПРГ, сопоставлена активность генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественно перерожденных клетках человека при действии малых и высоких доз радиации, изучена активность генов и некодирующих ДНК в динамике формирования опухолей после облучения мышей. В целом, изложенный в этой главе материал свидетельствует о научной зрелости автора, его способности проводить аналитическую работу, комплексно оценивать полученные результаты и формулировать научно обоснованные гипотезы.

Диссертация логично структурирована, иллюстрирована 7 таблицами и 21 рисунком, а представленные в ней материалы полностью обосновывают основные положения, выносимые автором на защиту. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Я высоко оцениваю теоретическое и практическое значение рецензируемой работы. Тем не менее, в ходе чтения у меня возникли вопросы, которые хочу вынести на обсуждение:

1. На стр. 76-78 автор утверждает, что линейная регрессия значимо аппроксимирует представленные на рис. 22 и 23 усредненные оценки размеров опухоли для обеих групп мышей. Однако никаких оценок значимости автором в диссертации не представлено. На графике и в тексте нет даже значений  $R^2$ . Статистическая гипотеза о значимости различия наклонов представленных на рис. 22 и 23 регрессионных прямых также не проверена.

2. Странным и не соответствующим действительности представляется вывод 6 диссертации. «Данная работа дает возможность исследования значений экспрессии онкогенов и генов - супрессоров не только при действии радиации, но и при других возможных стрессовых воздействиях». Разве до этой работы никто не исследовал экспрессию генов при самых разных стрессовых воздействиях?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение научную значимость этой работы, соответствующей требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Заключение**

Диссертация Салеевой Дарьи Владиславовны «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о личном вкладе автора в науку. В диссертации содержится решение задачи, имеющей важное значение для развития радиобиологии – исследована роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественно перерожденных клетках.

По актуальности темы исследования, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности и научной новизне диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (редакция от 28.08.2017 г., № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Салеева Дарья Владиславовна заслуживает присуждения искомой ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 –  
радиобиология (биологические науки).

Официальный оппонент:

С.А. Гераськин

Гераськин Станислав Алексеевич,  
Заведующий лабораторией радиобиологии и экотоксикологии растений  
**ФГБНУ ВНИИРАЭ**,  
доктор биологических наук (03.00.01 – радиобиология), профессор

Подпись доктора биологических наук, профессора Гераськина С.А.  
ЗАВЕРЯЮ

Зам директора по научной работе ФГБНУ ВНИИРАЭ  
кандидат биологических наук

О.А. Шубина

«23» сентября 2021 г.

