

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Салеевой Дарьи Владиславовны на тему: «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.1 – радиобиология

Известно, что действие ионизирующего излучения в широком диапазоне доз приводит к изменению транскрипционной активности генов, вовлеченных в механизмы поддержания стабильности клеточного гомеостаза. При этом важную регуляторную роль играют некодирующие РНК (микроРНК, диРНК). Профиль экспрессии генов на уровне патологических путей и генных сетей, а также активация некодирующих РНК существенно отличается при действии малых доз облучения от больших доз, что позволяет их рассматривать в качестве кандидатов для разработки панели биомаркеров радиационного воздействия. В связи с этим диссертационная работа Салеевой Д.В., посвященная изучению транскрипционной активности генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках при радиационном воздействии в диапазоне малых и больших доз является актуальной и соответствует современным задачам радиационной биологии и радиационной медицины.

Автором впервые были показаны различия роли некоторых генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках, в процессах радиационно-индуцированного опухолеобразования. Выявлены различия в радиочувствительности нормальных и злокачественных клеток человека линии Jarkt *in vitro* при облучении в диапазоне малых доз.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов исследования, грамотным использованием методов математической статистики и критическим анализом мировой литературы.

Сформулированные диссертантом выводы соответствуют цели и задачам исследования, являются убедительными и достоверными.

По теме диссертационной работы опубликовано 22 печатные работы, из которых 12 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 1 статья в журнале, рецензируемом в базе цитирования Scopus, 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях и 1 стандарт организации.

Вместе с тем, при ознакомлении с текстом автореферата возникли ряд вопросов и замечаний, которые носят редакционный характер.

ВХОД №	8878
ДАТА	22.09.2024
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	2
ФГБУ ГИЦ ФМБЦ им. А.И. Бурнакова ФМБА России	

1. В автореферате имеются опечатки и стилистические не точности, в частности употребляются понятия «мала и высока доза», но не указывается, что это доза облучения/радиационного воздействия.
2. При описании результатов индивидуальных различий в активности мРНК генов, днРНК и микроРНК у больных с ПРГ говорится, что «в опухолях с более агрессивными стадиями заболевания было обнаружено снижение экспрессии гена *PTEN*, что является...маркером для оценки ответа на радиотерапию». Из текста автореферата не понятно, на основании каких данных экспрессия гена *PTEN* может являться маркером для оценки ответа на радиотерапию?

Указанные замечания не снижают общей ценности диссертационной работы. На основании автореферата, диссертационная работа Салеевой Дарьи Владиславовны на тему: «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», является законченной самостоятельной квалификационной работой. Исходя из актуальности выбранной проблемы, теоретической и практической значимости, новизны полученных результатов, можно сделать заключение, что работа Салеевой Д.В. соответствует требованиям п. 9 («Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции № 1024 от 28.08.2017 г.), а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.1 – радиобиология.

Кандидат биологических наук,
и.о. заведующего лабораторией
молекулярно-клеточной радиобиологии
ФГБУН Уральского Научно-Практического
Центра Радиационной Медицины ФМБА России

Е.А. Блинова

20.09.2021

Подпись кандидата биологических наук
Блиновой Е.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУН
Уральского Научно-Практического
Центра Радиационной Медицины
ФМБА России
Кандидат биологических наук



С.А. Большакова
20.09.2021

Адрес: 454141, Челябинск, ул. Воровского 68а, телефон: +7(351) 232-79-14, e-mail: urerm@urerm.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации
Салесвой Дарьи Владиславовны
«Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных
и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*»,
представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.1 – «радиобиология»

Актуальность. В связи с ростом использования источников ионизирующего излучения во многих сферах деятельности человека, в том числе радиотерапии, возрастает и опасность сверхнормативного облучения, что обуславливает актуальность изучения комплекса генетических структур (генов и их регуляторов - некодирующих РНК), функции которых могут иметь существенное значение в ответе клетки на действие облучения, как при малых дозах радиации, так и при высоких дозах радиации в нормальных и злокачественных клетках.

Диссертационная работа Д.В. Салесвой посвящена решению комплексной задачи радиобиологии: установлению механизмов реакции нормальных и опухолевых клеток человека и животных на влияние малых доз радиации, а именно оценке экспрессии генов и их регуляторов – некодирующих РНК, функции которых могут иметь существенное значение в ответе клетки на действие облучения.

Научная новизна. В представленном исследовании Д.В. Салеева получила новые экспериментальные данные о роли генов и некодирующих РНК (микроРНК и длиРНК) в реакции нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro* на облучение. Впервые показана активация ряда генов-супрессоров и ингибирование некоторых онкогенов (гены, длиРНК и микроРНК) в нормальных клетках, предварительно облученных в малой, перед облучением в высокой дозах радиации. На основе глубокого анализа результатов модельных экспериментов выявлены особенности активности генов и некодирующих РНК в клетках мышей, что позволило выделить прогностические маркеры радиоиндуцированного опухолеобразования и маркеры формирования защитных механизмов в нормальных тканях.

Практическая значимость диссертационной работы Д.В. Салесвой подтверждается получением ряда важнейших фундаментальных и прикладных результатов, которые расширяют существующие представления современной радиобиологии.

Диссертация Салесвой Д.В. посвящена изучению динамики уровней активности генных структур в ответ на действие облучения в разных дозах радиации, что имеет важное прикладное значение при разработке новых прогностических маркеров прогноза развития патологических процессов, а также для изучения радиочувствительности различных органов и тканей.

Результаты исследований опубликованы в 13 работах, в том числе 1 работа, рецензируемая в базе Scopus. Материал работы достаточен

ВХОД № 40236
ДАТА 18 ОКТ 2021
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 2
РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК
СЛУЖИТЕЛЕМ

апробацию на конференциях международного уровня. По результатам проведенных экспериментальных исследований соискателем разработан 1 стандарт организации.

Заключение: Диссертационная работа 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Зав. отделом устойчивости
биологических систем
Института радиобиологии НАН Беларуси,
к.б.н. (03.01.01 – радиобиология)

Н.В. Чушова

Заведующая
лабораторией экспериментальных
биологических моделей Института
радиобиологии НАН Беларуси,
к.б.н. (03.00.16 – экология)

Н.Н. Вейликина

Подписи Н.В. Чушовой и Н.Н. Вейликиной удостоверяю
ученый секретарь Института радиобиологии, к.б.н.

29.09.2021 г.



О.Л. Федосенко

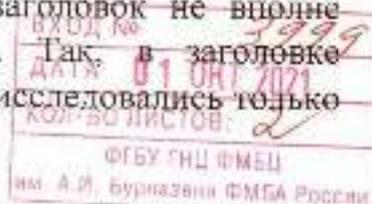
О Т З Ы В

на автореферат диссертации САЛЕЕВОЙ Дарьи Владиславовны
«Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в
нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
«радиобиология» (1.5.1.)

Диссертационная работа Д.В. Салеевой посвящена очень интересной и актуальной теме, а именно участию длинных некодирующих РНК и микроРНК в радиационном ответе нормальных и раковых клеток *in vivo* и *in vitro*. В результате проделанных экспериментов, соискатель смогла установить ряд важных закономерностей и различий в молекулярных реакциях нормальных и опухолевых клеток на облучение высокими и малыми дозами ионизирующей радиации. В частности, ей удалось прояснить регуляторную роль респонсивной экспрессии ряда стресс-индуцибельных, онко-стимулирующих и онкосупрессорных генов (NFκappaB, PTEN, p53), микроРНК (miR-27a, miR-107, miR-181a) и длинных некодирующих РНК (ROR, MALAT1, NEAT1) в формировании радиационного и радио-адаптивного ответов в нормальных и опухолевых тканях человека и мыши, а также наметить перспективы использования выявленных изменений экспрессии генов и РНК в качестве ранних био-маркеров опухолеобразования. Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений, и в целом, выполненная работа представляет собой законченное экспериментальное исследование, которое описывает новые молекулярно-биологические механизмы, действующие в облученных клетках различного происхождения.

Из автореферата диссертации видно, что соискатель хорошо освоила современные препаративные и аналитические методы молекулярной биологии и с успехом применила их на разных радиобиологических моделях *in vitro* и *in vivo*. Вызывает уважение большой объем экспериментальной работы, выполненной на нескольких биообъектах, со сравнительным анализом довольно широкого спектра исследуемых параметров. Статистическая оценка данных, достоверность различий и контроля не вызывают замечаний. Использованные соискателем модели были вполне адекватны поставленным задачам исследования, и сформулированные выводы полностью соответствуют полученным результатам. Большая часть результатов уже опубликована в виде журнальных статей или тезисов научных конференций.

К недостаткам можно отнести тот факт, что заголовок не вполне корректно отражает содержание и смысл работы. Так, в заголовке фигурируют «некодирующие РНК», тогда как в работе исследовались только



длинные некодирующие РНК и микроРНК. На самом деле, класс некодирующих РНК существенно шире и включает еще циклические РНК, транспортные РНК, РНК-компоненты рибосом и рибонуклеопротеинов и др. Кроме того, текст автореферата изобилует стилистическими ошибками и нестыковками в построении и комбинации фраз. В будущем, автору следует выработать более грамотный стиль написания научных текстов.

Однако, высказанные в предыдущем абзаце замечания несколько не умаляют научной значимости проведенного исследования. Судя по автореферату, представленная работа Д.В. Салеевой полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель вполне заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «радиобиология».

Зав. лабораторией радиационной биохимии, к.б.н. *А.Е. Кабаков*

24.09.2021

Кабаков Александр Евгеньевич, к.б.н., заведующий
лабораторией радиационной биохимии

МРНЦ им. А.Ф.Цыба - филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Обнинск Калужской области, ул. Королева, 4,

Тел. (484) 399-71-88, E-mail: kabakov_alex@mail.ru

Подпись А.Е. Кабакова заверяю

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф.Цыба филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

к.б.н.



Н.А. Печенина

ОТЗЫВ

на автореферат кандидатской диссертации
Дарьи Владиславовны Салесовой
«Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*» по специальности 1.5.1 - «радиобиология»

Диссертация Д.В.Салесовой посвящена актуальной научной проблеме – исследованию роли некодирующих РНК в клеточном ответе на действие радиации. Речь идет об эпигенетических механизмах, регулирующих важнейшие для персонализированной медицины реакции злокачественных клеток на радиотерапию. Чрезвычайно актуально и изучение неоднозначных, но имеющих важнейшее клиническое значение, эффектов действия малых доз радиации.

Объекты и методы исследований диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам. Это позволило автору на основе обширного, экспериментального материала объективно сравнить изменение активности ряда генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках при предоблучении малыми дозами радиации до облучения высокими дозами. Особо следует отметить обнаружение повышенной устойчивости нормальных клеток человека облученных МДР перед облучением ВДР в отличие от злокачественных клеток.

Важнейшим разделом работы является изучение активности генов с супрессорными или онкогенными свойствами у мышей с опухолями при различных схемах облучения, что позволило автору рекомендовать использованные методы как ранние биомаркеры опухолеобразования. Весьма перспективной находкой автора для клинической радиобиологии является и повышение активности исследуемых онкосупрессоров при фракционированном облучении.

Обширный список публикаций в рецензируемых изданиях и презентаций автора показывает широту и масштабность обсуждения полученных результатов. Выводы диссертации обоснованы логичным обсуждением результатов проведенных исследований и не вызывают сомнений.

Не подлежит сомнению, что результаты работы Д.В.Салесовой создают интересные перспективы для преclinical исследований и представляют большой интерес для специалистов не только в области радиобиологии, но и онкогенетики.

Считаю, что в целом, по своей актуальности, научной новизне, содержанию и объему проведенных исследований диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор Салесова Дарья Владиславовна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 - «радиобиология».

Академик-секретарь отделения естественных наук
Национальной академии наук РА,
Заведующий кафедрой генетики и цитологии ЕГУ,
Профессор, докт.биол.наук

Рубен Михайлович Арутюнян
Президиум Национальной Академии наук республики Армения

Адрес: 0019, Армения, Ереван, пр. Маршала Баграмяна 24

Тел. + 374 10 52 58 05; Эл. почта: roubenn@sci.am; natdru@sci.am

КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 7
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России



Подпись: Арутюнян
14 ФЕВР 2022

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
Специальность 1.5.1 – радиобиология

Тема данного исследования безусловно актуальна. Исследование роли некодирующих РНК в регуляции экспрессии генов в нормальных и злокачественных клетках представляется важным аспектом канцерогенеза.

Полученные данные о влиянии малых доз облучения на формирование адаптивного ответа *in vitro* в нормальных и опухолевых клетках имеют практическое и теоретическое значение. Диссертационное исследование содержит элементы новизны и отражает запросы практики.

Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют цели исследования.

Использованные автором методы современны и адекватны цели и задачам диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Материалы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых журналах, материалах конференций, представлены на российских и международных конференциях.

Концепция диссертации имеет целостный, логичный характер, выводы сформулированы четко и обоснованы результатами проведенных исследований. Выводы сформулированы четко, свидетельствуют о выполнении поставленных задач. Замечаний к данным, содержащимся в автореферате, нет.

Исходя из представленных в автореферате сведений, диссертация написана на высоком научном уровне, соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России, и соискатель Салеева Дарья Владиславовна

ВХОД № 3705
ДАТА 15.09.2024
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1-радиобиология.

Заведующая лабораторией радиобиологии
клинического отдела Федерального
государственного унитарного предприятия
Южно-Уральский институт биофизики
Федерального медико-биологического агентства,
доктор медицинских наук

РЛ

В.Л. Рыбкина

08.09.2021

Подпись Рыбкиной Валентины Львовны заверяю

Ученый секретарь Федерального
государственного унитарного предприятия
Южно-Уральский институт биофизики
Федерального медико-биологического агентства



Кочева

Кочева А.Б.

Адрес: 456780, Челябинская область, г. Озёрск, Озёрское шоссе, д. 19;
телефон: +7 (35130) 2-93-30; электронная почта: ribkina@subi.su

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации САЛЕЕВОЙ Дарьи Владиславовны «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vitro* и *in vivo*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1- радиобиология.

Широкое использование в медицинской практике ионизирующих излучений разной степени тяжести для диагностики и лечения онкологических заболеваний диктует необходимость детального изучения не только механизма формирования последствий радиационного воздействия на различные органы млекопитающих, но и поиска тестов, позволяющих оценить жизнедеятельность клеток. Поэтому актуальность работы Салеевой Д.В., посвященной изучению комплекса генетических структур, функции которых могут играть существенную роль в ответе нормальных и опухолевых клеток в ответ на радиационное воздействие в разных диапазонах доз, не вызывает сомнения.

Представленная работа написана в традиционном плане и содержит все необходимые для оценки результатов разделы. Результаты исследований неоднократно докладывались на различных престижных научных форумах.

Автором проведен и представлен большой экспериментальный материал, позволивший сформулировать ряд принципиальных выводов. Так показаны различия в ответе генетических структур на воздействие радиации в малых дозах нормальных и опухолевых тканей человека, что создает условия для формирования их различий в устойчивости к последующему облучению в высоких дозах и позволяет предложить некодирующие РНК в качестве генов-кандидатов эффекта гормезиса. Интересно отметить, что ранее существенные различия в обеспеченности антиоксидантами в липидах нормальных и опухолевых тканей были показаны в экспериментах на животных, что позволяет предполагать взаимосвязанность регулирования клеточного метаболизма в разных структурах.

Безусловно заслуживает внимания полученный автором эффект разнонаправленности экспрессии онкогенов и онкосупрессоров в различных органах и опухолевой ткани мышей в ответ на облучение в малой дозе.

В автореферате, к сожалению, не приведены данные о количестве мышей, использованных в экспериментах по определению выживаемости и результаты этих исследований.

В целом, представленная работа по объему проведенных экспериментальных исследований, полученным результатам и сделанным из них выводам полностью отвечает требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа САЛЕЕВОЙ Д.В. «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vitro* и *in vivo*» соответствует паспорту специальности 1.5.1.-

ВХОД №	4255
ДАТА	18 ОКТ 2021
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна	

радиобиология, а сама САЛЕЕВА Дарья Владиславовна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук.

Доктор химических наук,
главный научный сотрудник/зав. лабораторией
физико-химических проблем радиобиологии
и экологии Федерального государственного
бюджетного учреждения Институт биохимической
физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4,
Научная специальность 03.00.02- биофизика
отрасль науки биологические
Телефон 9(495)9397145
e-mail: shishkina@sky.chph.ras.ru

Шишкина Людмила Николаевна

29.09.2021 г.

Подпись доктора химических наук, г.н.с./зав. лабораторией
Шишкиной Л.Н. заверяю
Ученый секретарь ФГБУН ИБХФ РАН
Кандидат биологических наук



Скафитская Светлана Ивановна

Отзыв на автореферат работы Д.В. Салеевой
«Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в
нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.1 – радиобиология

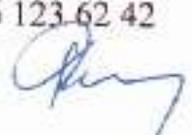
Диссертационная работа Д.В. Салеевой посвящена изучению генов и их регуляторов (некодирующих РНК, в частности днРНК и микроРНК), функции которых могут иметь существенное значение в ответе клетки на облучение при действии малых и больших доз радиации в нормальных и злокачественных клетках. Обнаружены статистически значимые различия в чувствительности нормальных и злокачественных клеток человека *in vitro* к радиации, при облучении в малой дозе (0,1 Гр) с последующим воздействием в высокой дозе (5 Гр), что отражалось в повышении выживаемости лимфоцитов здоровых доноров, предварительно облучённых в малой дозе, и изменении активации генов (*NFkB*, *P53*), днРНК (*ROR*, *MALAT1*, *NEAT1*) и микроРНК (*miR-27a*, *miR-107*, *miR-181a*). Анализ представленных результатов позволяет сделать вывод о том, что оценка активности генов (*NFkB(p65)*, *iNOS*, *CTCF*, *TAL1*, днРНК *lncp21*, *NEAT1* и *miR-125b*) могут быть использована для раннего прогноза радиоиндуцированного опухолеобразования и служить биомаркерами это процесса.

Текст автореферата свободен от опечаток и подкупает четкостью формулировок и выводов. Автореферат позволяет характеризовать автора диссертации как высокопрофессионального специалиста в области радиобиологии и медицинской генетики, свободно владеющего современными методами молекулярно-генетического анализа и математической статистики. Особенно следует отметить тщательную и адекватную статистическую обработку представленных материалов.

Судя по автореферату и публикациям в открытой печати, работа Д.В. Салеевой «Роль некодирующих РНК в активности генов при действии радиации в нормальных и злокачественных клетках *in vivo* и *in vitro*» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.1 – радиобиология

02.09.2021

Рубанович Александр Владимирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией экологической генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991 Москва, ул. Губкина, 3. Тел. +7 916 123 62 42
rubanovich@vigg.ru.

 А.В. Рубанович

Подпись д.б.н. А.В. Рубановича заверяю.

Зам. директора по научной работе ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
РАН, к.б.н.



ВХОД №	С.А. Брускин 3100
ДАТА	06 СЕН 2021
КОЛ-ВО ЛИСТОВ:	1
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России	