

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Калининой Татьяны Сергеевны «Эффекты пестицидов ДДТ и эндосульфана на экспрессию генов-мишеней эстрогенового рецептора в клетках молочной железы », представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

В разделе введение автор обосновывает актуальность диссертационной работы тем, что в канцерогенезе молочной железы значительную роль играют сигнальные пути рецептора эстрогена (ER), который также является важным маркером при выборе тактики лечения РМЖ. ДДТ и эндосульфан обладают эстрогеновыми свойствами и являются индукторами развития рака молочной железы и соответственно увеличивают риск развития этой патологии у женщин. ДДТ и эндосульфан также обладают антиандрогенными и антипрогестеронными эффектами. Для ряда микроРНК ранее было показано, что ДДТ и эндосульфан могут приводить к изменениям их экспрессии, однако такие исследования немногочисленны и необходимы дальнейшие работы по изучению роли микроРНК в токсическом действии ДДТ и эндосульфана на клетки человека.

Практически не исследованы эффекты эндосульфана и п,п'-ДДТ на экспрессию чувствительных к эстрадиолу или другим гормонам генов.

Целью диссертационной работы является изучение влияния ДДТ и эндосульфана на экспрессию регулируемых ER генов и микроРНК в клетках молочной железы. Для достижения поставленной цели автором были сформулированы задачи, решение которых позволило получить ряд новых результатов.

В данной работе с использованием культур клеток MCF-7 и MDA-MB-231 впервые были комплексно исследованы эффекты эндосульфана и двух изомеров ДДТ (о,п'- и п,п'-) на экспрессию известных мишеней ER (*BRCA1*, *CCND1*, *PGR*, *STC2*, *VEGFA*), а также впервые было исследовано их влияние на экспрессию микроРНК, содержащих в своих промоторах сайты

связывания ER.

Впервые обнаружено, что о,п'-ДДТ, как и эстрадиол, приводит к увеличению экспрессии *STC2*, *miR-190b*, а на экспрессию *miR-365*, *miR-27a* и *miR-190a* тестостерон и исследуемые пестициды могут оказывать противоположные эффекты в клетках гормонозависимого рака MCF-7. Обнаружено, что п,п'-ДДТ приводит к изменениям в экспрессии *miR-365*, *miR-190a in vitro* и *in vivo*.

Впервые выявлено, что эндосульфат и изомеры ДДТ приводят к снижению экспрессии регуляторов апоптоза *TP53INP1* и *APAF1*, которые являются мишенями *miR-190a*, *miR-190b*, *miR-19b*, *miR-27a*. Также обнаружено, что низкие уровни *miR-190a* в определённых подтипах РМЖ ассоциированы с наличием метастазов в лимфоузлах пациентов.

Полученные результаты имеют теоретическое и прикладное значение, поскольку обнаружены новые мишени для пестицидов, обладающих гормон-подобными свойствами, и расширяют представления о механизмах их действия на клетки молочной железы. Полученные результаты указывают на возможность и необходимость разработки терапии у пациентов с гормонзависимым РМЖ путем снижения экспрессии гена *CCND1* и *miR-190b*.

Достоверность результатов диссертационного исследования Калининой Т.С. не вызывает сомнений. Сформулированные в работе выводы подтверждены большим объемом экспериментального материала, который был получен с использованием современных методов, и адекватным статистическим анализом данных. Публикации в рецензируемых журналах свидетельствуют о значимости полученных результатов и их признании научным сообществом.

Выводы соответствуют задачам исследования и отражают основные результаты. Существенных замечаний к оформлению автореферата нет.

На основании представленного автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Калининой Татьяны Сергеевны на

тему «Эффекты пестицидов ДДТ и эндосульфана на экспрессию генов-мишеней эстрогенового рецептора в клетках молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия, является научной квалификационной работой, и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (в редакции с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 1 октября 2018г. №1168 с изменениями от 26 мая 2020г), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Заведующий _____
физиологии пр
НИИКЭЛ – фи
доктор медици

отделом, заведующий лабораторией

Повещенко Александр Федорович

Юридический

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)

630117, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д.2

Электронная почта lymphology@niikel.ru

Сайт в интернете www.niikel.ru

«1» __ февраля 2023 г

Подпись Повещенко А

ровича заверяю

Ученый секретарь
НИИКЭЛ – филиал И
СО РАН, к.б.н.



Соловьева Анастасия Олеговна