

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента на диссертационную работу Цидулко Александры Юрьевны «Протеогликаны как прогностические маркеры глиобластомы и их роль в развитии рецидива заболевания», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.**

Диссертационная работа Цидулко Александры Юрьевны посвящена безусловно **актуальной** научной проблеме – поиску новых прогностических биомаркеров для диагностики и коррекции терапии глиобластомы, направленной на снижение рецидива заболевания. В качестве таких агентов автором предлагаются протеогликаны, участие которых в указанных процессах последовательно и убедительно доказано в работе на разнообразных моделях с применением арсенала современных методических подходов.

**Новизна** исследования Александры Юрьевны заключается в самой постановке проблемы исследования компонентов внеклеточного окружения опухоли, способных не только являться маркерами заболевания, но и обуславливать его возможный рецидив в результате стандартной терапии, не учитывающей данный важный фактор, связанный с нарушением состава и локализации протеогликанов ткани головного мозга. Работа имеет не только фундаментальное, но прикладное значение, что свидетельствует о **высокой научно-практической значимости** исследования.

На основании собственных и литературных данных было высказано предположение о важной роли внеклеточного окружения опухоли для злокачественной трансформации ткани, в том числе и головного мозга при глиобластоме, а также усугублении нарушения функции протеогликанов при стандартной химиотерапии, что может приводить к активации роста опухоли, устойчивости опухолевых клеток к терапии и возникновению рецидивов заболевания. Это позволило сформулировать основную **цель** работы Александры Юрьевны - изучить роли протеогликанов и гликозаминогликанов в прогрессировании глиобластомы, эффективности ее лечения, а также развитии рецидива заболевания.

Поставленная в работе цель успешно решена. В результате проведенного исследования автору удалось:

1. Определить панель прогностических маркеров глиобластомы, высокая экспрессия которых в ткани опухоли ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для пациентов и возникновением рецидивов.

2. Установить ген-специфическое изменение экспрессии протеогликанов в клетках U87 глиобластомы человека под действие цитостатика темозоломида и



противовоспалительного глюкокортикоида – дексаметазона, снижающих скорость пролиферации, но не влияющих на жизнеспособность клеток в культуре.

3. Исследовать изменение паттерна экспрессии протеогликанов в нормальной ткани головного мозга *in vivo* под действием темозоломида, дексаметазона и их совместного применения.

4. Изучить пролиферативную активность клеток глиобластомы U87, их адгезию и инвазию на огранотипических срезах гиппокампа крысы *ex vivo* при отдельном и совместном действии цитостатика и дексаметазона.

5. Оценить паттерн экспрессии протеогликанов в головном мозге иммунодефицитных мышей SCID на фоне темозоломида и дексаметазона в норме и после инокуляции экспериментальной опухоли *in vivo*.

Диссертация оформлена по стандартной схеме, изложена на 116 страницах, включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, проиллюстрированных 22 смысловыми рисунками, обсуждение, выводы и список использованной литературы, который включает 249 источников.

**Обзор литературы** достаточно хорошо структурирован, написан на основании литературы последнего десятилетия, ясным понятным языком, содержит необходимые переходы между разделами и поясняющие схемы. Изложение материала логично, исчерпывающе описаны практически все известные протео- и гликозаминогликаны, особенности их экспрессии. Заключение обобщает данные литературы, дает обоснование проводимого исследования.

Для решения поставленных задач автором был использован обширный арсенал современных **методов** молекулярной биологии и биохимии, поскольку проведенное исследование выполнено на нескольких уровнях – *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, на материале культурального, животного и клинического происхождения.

Описание методов достаточно подробно для их воспроизведения, и, может быть поэтому, именно данный раздел и вызвал вопросы. Прежде всего необходимо обоснование использования GAPDH в качестве нормировочного гена оценки уровней мРНК, поскольку его экспрессия регулируется глюкокортикоидами, в том числе и дексаметазоном (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191039/>), что требует особого внимания. Кроме того, в ряде экспериментов на животных не все контрольные группы включены в схему работы, очевидно, в связи с общей масштабностью исследования. Пропущено указание личного участия автора в примененных подходах.



**Результаты** работы описаны подробно и последовательно с указанием всех экспериментальных доказательств, необходимые для решения поставленных задач. Каждый подраздел результатов снабжен кратким заключением, что соответствует логике проведенных исследований и убедительно подводит к основным выводам работы. Вместе с тем, автор не использовал возможности полноценной статистической обработки полученных результатов, позволивших подтвердить некоторые умозаключения, например, влияние «фактора злокачественности», и по непонятным причинам, не указал ни одного критерия ANOVA в ходе изложения результатов, ограничившись только межгрупповыми сравнениями post-hoc по Фишеру.

Раздел **Обсуждение** довольно краток, основан на основных достижениях работы, но, к сожалению, не содержит обсуждения возможных механизмов установленных в исследовании закономерностей.

**Выводы** полностью соответствуют полученным результатам.

**Автореферат** отражает содержание текста диссертации. В нем максимально представлены основные результаты исследования и выводы. К сожалению, из-за необходимости краткого объема масштаб ряда рисунков исключил их видимость.

Результаты работы соискателя **опубликованы** в 6 статьях (5 из которых – международные издания) с суммарным импакт-фактором около 20 и неоднократно были представлены на приоритетных международных научных форумах.

Результаты исследования А.Ю. Цидулко отвечают на поставленную цель и открывают новые перспективы исследования, прежде всего, исследование механизмов установленных в работе закономерностей, что является несомненным достоинством квалификационной научной работы.

**В целом**, диссертация А.Ю. Цидулко представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с использованием адекватных поставленным задачам методов. В результате исследования, автору работы удалось получить убедительные доказательства важности внеклеточного окружения, а именно экспрессии протео- и гликозаминогликанов, в формировании онкопатологии мозга, а также возможного механизма развития рецидивов заболевания под действием химиотерапевтических препаратов, что впервые показывает необходимость пересмотра общепринятой схемы лечения глиобластомы с учетом как целевых, так и ее побочных эффектов, связанных с нарушением состава гликозилированных молекул в ткани головного мозга. Полученные результаты могут иметь адекватное практическое значение для

увеличения эффективности лечения пациентов с глиобластомой и улучшения качества их жизни.

### Заключение

Диссертация Цидулко Александры Юрьевны «Протеогликаны как прогностические маркеры глиобластомы и их роль в развитии рецидива заболевания», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по форме, содержанию, актуальности, совокупности научных результатов представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а сама А. Ю. Цидулко заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Доктор биологических наук,  
доцент, старший научный сотрудник  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

03 июня 2021 г.

 /Т.С. Калинина/

Калинина Татьяна Сергеевна, тел. +7(913)9277958, e-mail: [kalin@bionet.nsc.ru](mailto:kalin@bionet.nsc.ru)

630090, Россия, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д.10, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), тел. +7(383) 363-49-80, [www.bionet.nsc.ru](http://www.bionet.nsc.ru)

Подпись д.б.н. Калининой Т.С. за

Ученый секретарь  
Федерального государственного  
бюджетного научного учрежд.  
«Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики  
отделения Российской академии наук»  
к.б.н.

/Г.В. Орлова/

