

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора
по научной и инновационной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
онкологии

имени Н.Н. Блохина
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

член
доцентской
кафедры
профессор

Матвеев

« 1 » _____ 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Цидулко Александры Юрьевны
«Протеогликаны как прогностические маркеры глиобластомы и их роль в
развитии рецидива заболевания», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.04 – биохимия

Актуальность темы диссертационной работы. Глиобластома является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований головного мозга, характеризующейся высокой частотой возникновения рецидивов заболевания и низкой пятилетней выживаемостью пациентов. Несмотря на активные исследования молекулярного патогенеза данного заболевания, современные схемы его лечения не позволяют достичь желаемого результата, а общепринятые методы диагностики недостаточно информативны при определении прогноза течения заболевания.

Особенности микроокружения опухоли, влияющие на течение заболевания, в настоящее время представляют все больший интерес в плане их использования в качестве перспективных маркеров агрессивности опухоли. Основными компонентами внеклеточного матрикса головного мозга являются протеогликаны и гликозаминогликаны, вовлеченные в разные процессы функционирования нормальной

ткани и канцерогенеза. Таким образом, диссертационная работа Цидулко Александры Юрьевны, посвященная изучению особенностей экспрессии протеогликанов и гликозаминогликанов в глиобластоме, а также роли протеогликанов в прогрессии заболевания, представляет собой исследование, выполненное по актуальной теме.

Научная новизна исследования. В работе Цидулко А.Ю. впервые проведено комплексное исследование протеогликанов и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса опухолевой и условно нормальной ткани головного мозга. Автором показано, что экспрессия коровых белков протеогликанов значительно изменяется в астроцитарных опухолях с повышением уровня их злокачественности. Впервые показано, что содержание гепарансульфата в ткани глиобластомы ассоциировано с безрецидивной выживаемостью, а экспрессия коровых белков перлекана, CSPG4/NG2 и декорина ассоциирована с общей выживаемостью пациентов с данным видом опухоли. В работе выявлено, что препараты, применяемые при химиотерапии глиобластомы, влияют на экспрессию протеогликанов в опухолевых клетках, что может приводить к изменению их фенотипа сторону большей агрессивности. Впервые также показано, что химиотерапия глиобластомы негативно влияет на состав и локализацию протеогликанов и гликозаминогликанов в нормальной ткани головного мозга, что способствует повышенной инвазивности опухолевых клеток глиобластомы и может приводить к возникновению рецидива заболевания в экспериментальных системах *ex vivo* и *in vivo*. Полученные Цидулко А.Ю. приоритетные данные о роли протеогликанов и гликозаминогликанов в патогенезе глиобластом являются фундаментальной основой практического использования характеристик стромального компонента опухоли в качестве потенциальных маркеров прогноза течения заболевания и развития его рецидива.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Диссертационная работа Цидулко А.Ю. выполнена на высоком методическом уровне с использованием широкого спектра современных молекулярно-биологических и биохимических методов, а также соответствующих методов статистического анализа полученных данных. Эксперименты грамотно спланированы и проведены, группы пациентов сформированы в полном соответствии с поставленными задачами исследования.

Положения, выносимые на защиту, и выводы, сформулированные в диссертационной работе, основаны на большом экспериментальном материале и

полностью отражают полученные результаты. Цель и задачи исследования сформулированы четко, конкретно и соответствуют названию и профилю диссертации.

Обсуждение результатов выполнено с использованием современных концепций и опубликованных данных по изучаемой проблеме, в списке использованной литературы представлены самые современные источники научной информации. Полученные Цидулко А.Ю. результаты хорошо согласуются с отдельными опубликованными данными других авторов в области изучения патогенеза глиобластом. Выводы корректно сформулированы, аргументированы и следуют непосредственно из фактического материала выполненной работы.

По результатам исследований опубликовано 17 научных работ, включая 6 статей в научных рецензируемых журналах, 5 из которых индексируются в международной системе Web of Science. Результаты исследования представлены на целом ряде научных конференций.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Результаты проведенных исследований вносят существенный вклад в понимание влияния матричных протеогликанов на развитие и рецидивировании глиобластомы. Показанная ассоциация экспрессии ряда протеогликанов и содержания гликозаминогликанов с выживаемостью пациентов позволяет предложить их в качестве прогностических маркеров для персонализированной диагностики пациентов с глиобластомой и определения оптимальной схемы их лечения.

Показанные изменения состава внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга под воздействием препаратов, используемых при химиотерапии глиобластомы, что свидетельствует о необходимости пересмотра стандартной схемы адьювантной терапии глиобластомы для снижения негативных эффектов терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Структура и общая характеристика работы. Диссертационная работа Цидулко А.Ю. изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 2 таблицами. Диссертация оформлена по стандартному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Библиографический список включает 249 источника.

Во введении автором приведены обоснованные сведения об актуальности

исследования, сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, отмечены научная новизна работы, ее научно-практическое значение и степень достоверности полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» автор детально описывает современное состояние исследования протеогликанов как компонентов внеклеточного матрикса нормальных тканей и опухолевого микроокружения. Отмечается, что протеогликаны участвуют во многих процессах, включая поддержание структуры ткани, морфогенез, передачу клеточных сигналов, иммунный ответ, регенерацию тканей, ангиогенез и канцерогенез. Особое внимание уделяется роли протеогликанов в ткани головного мозга и в глиобластоме. Обзор хорошо структурирован, написан хорошим литературным языком. В целом, обзор литературы достаточно полно отражает современное состояние исследований по данной теме.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика клинического и экспериментального материала, изложен дизайн исследования, подробно описаны методы исследования и способы статистической обработки данных.

В главе «Результаты», состоящей из 9 подразделов, изложены результаты исследований. Первые два подраздела посвящены результатам работы с клиническим материалом астроцитарных опухолей человека, в них последовательно приведены сведения об экспрессии протеогликанов в ткани опухолей, содержании гликозаминогликанов и их ассоциации с клиническими данными пациентов. Подразделы 3 и 4 посвящены изучению влияния химиотерапевтических препаратов темозоломида и дексаметазона на клетки глиобластомы человека *in vitro*. Последние 5 подразделов посвящены изучению влияния химиотерапии глиобластомы на протеогликаны нормальной ткани головного мозга экспериментальных животных и влиянии происходящих изменений на рост и инвазию опухолей *ex vivo* и *in vivo*.

В главе «Обсуждение результатов» автор корректно сопоставляет результаты проведенных исследований с данными опубликованных работ, которые посвящены изучаемой проблеме.

В «Заключении» автор приводит итоговый обзор наиболее важных полученных результатов исследования, дает оценку их фундаментальной и практической значимости и формулирует Выводы своего исследования.

Представленные в диссертации рисунки и таблицы хорошо иллюстрируют как современные концепции по молекулярному патогенезу глиобластом, так и полученные автором результаты. Следует отметить, что работа оформлена очень аккуратно,

практически отсутствуют опечатки.

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате.

Замечания по работе. В качестве замечаний к работе, можно отметить лишь некоторые технические недоработки, допущенные автором при ее оформлении, которые не влияют на качество представленных результатов:

1. Было бы целесообразным указать в тексте результатов подраздела 3.1.2. «Ассоциация экспрессии протеогликанов с выживаемостью пациентов с глиобластомой» фактическое соотношение пациентов с высокой и низкой экспрессией анализируемых протеогликанов, в тексте это не указано, а на рисунке 10 Б-Ж данные представлены лишь в процентах.

2. В тексте встречаются фрагменты, выделенные красным шрифтом.

3. Ряд предложений требует стилистической редакции, в частности в одном из предложений Введения трижды используются слова, однокоренные со словом «инвазия», в Обзоре литературы при перечислении клеточных компонентов через запятую перечислены группы клеток и отдельные представители этих групп, и т.д.

Заключение.

Диссертационная работа Цидулко Александры Юрьевны «Протеогликаны как прогностические маркеры глиобластомы и их роль в развитии рецидива заболевания», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача определения влияния матриксных протеогликанов на патогенез глиобластомы и развитие рецидива данного злокачественного новообразования. По объему, методическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, а также полноте опубликования данных в рецензируемых научных изданиях, диссертационная работа Цидулко А.Ю. полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на межлабораторной конференции отдела химического канцерогенеза, отдела экспериментальной биологии опухолей,

химического канцерогенеза, отдела экспериментальной биологии опухолей, лаборатории вирусного канцерогенеза, лаборатории механизмов канцерогенеза и НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Протокол № 5 от 31 мая 2021 года).

Заведующий отделом химического канцерогенеза
НИИ канцерогенеза
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.00.14 - онкология)

Якубовская Марианна Геннадиевна

01.06.2021г.

Подпись Якубовской М.Г. «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе д.24
8(499) 324-11-14
E-mail: info@ronc.ru
http://www.ronc.ru/