

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кудрявцевой Анны Викторовны
“МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК”,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Основные научные результаты и их актуальность. Использование потенциала современных методов секвенирования нового поколения наряду с биоинформатической обработкой данных открывает новые перспективы в изучении метаболизма злокачественных опухолей, диагностике, прогнозе и выборе терапии для различных злокачественных заболеваний. Диссертационная работа А.В. Кудрявцевой представляет собой обобщение научных достижений, полученных в результате выполнения проектов на стыке геномики и медицины и опубликованных автором в последнее время в виде 79 статей в реферируемых журналах. Основные достижения работы включают в себя описание особенностей метаболизма глюкозы и оценку генов, вовлеченных в усиление гликолиза в злокачественных клетках. Дополнительно автор предполагает новые маркеры, на основании которых можно будет оценивать прогресс опухоли, ответ раковых клеток на терапию, и предполагает поиск новых мишеней для терапии. Результаты данной работы открывают широкие перспективы для дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения онкологических заболеваний. По теме диссертации опубликовано 43 статьи в высокорейтинговых международных научных журналах первого и второго квартиля (в двух статьях первого квартиля соискатель является первым автором, во многих других - последним автором как руководитель проекта).

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов. Выносимые на защиту научные положения основаны на обширном материале, результаты получены как самим автором, так и в соавторстве с другими исследователями. Объем исследовательских выборок достаточен для возможности делать заключения об изменениях экспрессии отдельных генов, проведена отдельная работа по подбору контрольных генов. Особенности дифференциальной экспрессии подтверждены как высокопроизводительным секвенированием, так и методом количественной ПЦР на обширных выборках. Достоверность результатов подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью с данными, полученными на других выборках пациентов, а при анализе разных наборов данных использовался тщательный статистический анализ.

Общая оценка работы. Диссертация оформлена в виде объемного автореферата. Раздел «Введение» достаточно полно раскрывает актуальность темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цели и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, обосновывает соответствие диссертации паспорту научной специальности, личный вклад автора, степень достоверности и апробацию результатов работы.

Раздел «Основное содержание» содержит краткое описание материалов и методов исследования, а также восемь глав, описывающих и обсуждающих результаты отдельных разделов работы. Раздел «Заключение» кратко суммирует итоги, предлагает рекомендации и описывает

перспективы дальнейшей разработки темы. В разделе “Выводы” формируются выводы в контексте заявленных целей и задач. Завершается реферат разделом списком научных публикаций, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Все представленные данные получены впервые, опубликованы в реферируемых научных журналах и представлены на международных конференциях. Работа имеет первостепенное прикладное значение для диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний. Выводы, сделанные на основании работы, могут быть использованы при разработке диагностики и выборе методов лечения онкологических заболеваний, а также для поиска молекул-мишеней для разработки новых лекарственных средств.

Общие замечания. В тексте диссертации используется не очень удобная система цитирования. Ссылки на внешние источники оформлены в одном стиле, а ссылки на свои собственные работы - в другом. Данное разделение требует описания особенности авторского подхода к цитированию во введении.

Из-за краткости автореферата от меня ускользнуло несколько важных моментов, которые автор может развить в докладе. Во-первых, не совсем понятно, как отбирался контрольный (условно здоровая ткань) материал. В каждом ли случае помимо опухолевой ткани обязательно выделялась часть здоровой ткани на контроль? Использовался ли свежий материал для выделения РНК, либо он выделялся из фиксированной ткани после проведения цитологического анализа? Как проводилась оценка содержания опухолевых клеток в образце?

Не очень понятен выбор генов - контролей для количественной ПЦР, правильно ли я понял, что система, включающая два гена-контроля, была отобрана на одной ткани, а потом применена для всех других тканей и опухолей, приняв, что экспрессия данных двух генов стабильна и не зависит от статуса (здоровый/злокачественный), типа ткани, возраста пациента и прочих факторов?

Последний вывод звучит слишком неконкретно, не очень понятно, как именно эксперименты, проведенные автором, позволили заключить, что “возможностью уменьшить скорость старения является воздействие на стресс-ассоциированные гены, влияющие на адаптацию к экстремальным условиям внешней среды.” Очевидно, что данная гипотеза существовала раньше и было бы лучше просто привести дополнительные доказательства обоснованности данной гипотезы.

Подписи к рисункам и таблицам неполные, не всегда можно разобраться, что именно изображено на них. Во многих рисунках не расшифрованы сокращения (например, рис. 6 - T2, T3, T4, N0, N1, N2).

Все перечисленные замечания носят редакционный характер и не уменьшают научно-практической значимости диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Кудрявцевой Анны Викторовны “МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК”, представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология, выполненная в лаборатории постгеномных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), представляет собой цельное и законченное исследование, в котором подробно изучены особенности энергетического метаболизма злокачественных клеток разного происхождения. Работа выполнена на высочайшем научном и методическом уровне, соответствует критериям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует специальности 1.5.3 – Молекулярная биология. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и качеству научных публикаций представленная работа соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ, а автор диссертации, Кудрявцева Анна Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

д.б.н.

В. А. Трифонов

05.04.2023

Подпись д.б.н. В.А. Трифонова заверяю

Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.



Л. Г. Ахмерова

05.04.2023

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация:
03.01.07 – молекулярная генетика.

Адрес места работы:

ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

Пр. Ак. Лаврентьева, 8/2

630090, г. Новосибирск

Тел: 8 (383)3639078 <http://www.mcb.nsc.ru> E-mail: vlad@mcb.nsc.ru