

## ОТЗЫВ

### на автореферат диссертации Нуштаевой Анны Андреевны на тему "Культуры онкотрансформированных клеток молочной железы и эндометрия для изучения опухолевой прогрессии и разработки терапевтических подходов" на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.13 – молекулярная биология

В настоящее время клеточные исследования в онкологии имеют очень важное значение, поскольку, прежде всего, благодаря клеточным исследованиям могут быть получены прямые доказательства тех или механизмов трансформации и прогрессии, значимости маркеров резистентности и чувствительности к терапии. Клеточные культуры опухолевых клеток служат первым звеном для определения противоопухолевой активности препаратов. Несмотря на то, что в мире существует большое количество постоянных опухолевых и иммортализованных клеточных культур (которые, например, представлены в базе данных ATCC <https://www.lgcstandards-atcc.org/>), все большее значение приобретают первичные культуры опухолевых клеток, как наиболее адекватные клеточные модели опухолевого роста. Общеизвестным является то, что основным препятствием успешного лечения опухолей является внутриопухолевая гетерогенность. Постоянные клеточные культуры, вследствие длительных пассажей, являются во многом однородными. В то время как первичные культуры опухолевых клеток как раз отличаются высоким уровнем внутриопухолевой гетерогенности, что делает их наиболее адекватными, для *in vitro* исследований, опухолевыми моделями. В этом отношении, диссертационная работа Нуштаевой А.А., посвященная разработке методов получения первичных культур опухолевых клеток и их характеристика является актуальным исследованием. Автору удалось получить первичные культуры опухоли молочной железы и эндометрия с эпителиоидным и фибробластоподобным фенотипами. Это очень важно с точки зрения возможностей исследования механизмов эпителиально-мезенхимального и мезенхимально-эпителиального переходов, которые лежат в основе инвазивно-метастатического каскада опухолей. Помимо непосредственно разработки методов получения первичных культур Анной Андреевной получены интересные результаты особенно в плане характеристики опухолевых стволовых клеток (ОСК). В частности, установлено, что наибольшая доля ОСК имеется в клетках, полученных методом импульсной гипоксии, которые перешли из фибробластоподобного фенотипа в эпителиоподобный, а также в культуре с эпителиоподобным фенотипом. Опухоль-инициирующие свойства *in vivo* также имели клеточные культуры с эпителиоподобным фенотипом. Эти данные очень интересны в плане механизмов метастазирования. R. Weinberg (2017) показал, что полный эпителиально-мезенхимальный переход приводит к потере опухоль-инициирующих свойств и обязательно нужен обратный мезенхимально-эпителиальный переход для приобретения способности к инициации опухолей. Более того Cristine Chaffer (2013) показала, что дедифференцировка опухолевых нестволовых клеток в ОСК может происходить только в эпителиоподобных опухолевых клетках, и стволовая пластичность неОСК в ОСК определяет злокачественный потенциал опухоли и делает разработку стратегий, направленных на элиминацию ОСК несостоятельными.

Тестирование чувствительности опухолевых культур к химиопрепаратам также достаточно интересный раздел работы, учитывая внутриопухолевую гетерогенность первичных культур, полученных автором, это наиболее адекватные модели. Хочется надеяться, что в своих дальнейших исследованиях Анна Андреевна сможет также определять



клоны, чувствительные и резистентные к химиопрепаратам и их молекулярно-генетические характеристики до и после воздействия препаратов.

В целом, работа А.А. Нуштаевой выполнена с использованием адекватных и современных методических подходов (культуральные методы, проточная цитометрия, молекулярно-генетические методы, вестерн-блот, иммуногистохимия и иммунофлуоресценция и др.), позволивших корректно решить задачи, необходимые для достижения поставленной цели. Выводы полностью отражают полученные данные и соответствуют задачам исследования и не вызывает сомнения их обоснованность и статистическая достоверность.

Таким образом, на основании автореферата можно сделать заключение, что диссертация Нуштаевой Анны Андреевны на тему "Культуры онкотрансформированных клеток молочной железы и эндометрия для изучения опухолевой прогрессии и разработки терапевтических подходов" посвящена решению актуальной задачи молекулярной биологии. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335 и от 2.08.2016 №748), о кандидатских диссертациях, а автор ее заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.13 – молекулярная биология.

Заведующий лабораторией онковирусологии  
Научно-исследовательского института онкологии  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский Национальный  
Исследовательский Медицинский Центр  
Российской Академии Наук», д.б.н.



Н.В. Литвяков

Почтовый адрес: 634009, г. Томск,  
Кооперативный пер., д. 5  
Тел. / факс (3822) 51 10 39 / 51 33 06  
E-mail: nvlitv72@yandex.ru

17.06.2019 г.

Подпись Литвякова Николая Васильевича заверяю  
Ученый секретарь, к.м.н.




Н.Д. Киселева