

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тамкович Светланы Николаевны на тему
**«Циркулирующие дезоксирибонуклеопротеиновые комплексы и
экзосомы в крови больных раком молочной железы: особенности
состава, биологические функции и диагностический потенциал»**,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.4 – биохимия

Изучение патогенеза онкологических заболеваний и разработка методов своевременной диагностики злокачественных опухолей являются приоритетными направлениями научно-исследовательской работы в медицине. Настоящее исследование посвящено актуальному и, вместе с тем, недостаточно изученному вопросу циркулирующих ДНК и экзосом. В работе получен целый ряд ценных научных фактов, вносящих вклад в современные представления о биологии опухолевого роста. В частности, впервые продемонстрированы отличия в представленности концов и размера циркулирующей в плазме ДНК и ДНК, ассоциированной с поверхностью форменных элементов крови, причем наибольший индекс метилирования выявлен в ДНК, ассоциированной с форменными элементами крови больных раком молочной железы. Методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и биоинформатических подходов автор показал, что при онкологии в составе нативных дезоксирибонуклеопротеиновых комплексов возрастает доля транспортных белков, белков ионных каналов и белков, участвующих в передаче сигналов, а если разделить белки на ДНК-связывающие и белки-«пассажиры», то в составе первых возрастает доля белков, регулирующих метаболизм нуклеиновых кислот и снижается доля белков, вовлеченных в процессы межклеточной коммуникации и передачи сигналов, а в составе других возрастает доля транспортных белков и снижается доля белков энергетических биологических путей. Особое внимание в работе уделено исследованию изменения морфологии и биохимического состава циркулирующих в крови больных раком молочной железы нановезикул (экзосом). Как и в случае с дезоксирибонуклеопротеиновыми комплексами, автор с привлечением масс-спектрометрии и биоинформатических подходов обнаружил в экзосомах крови онкологических больных повышение доли транспортных и каталитических белков, а также вовлеченных в метаболизм белков, и снижение доли белков, участвующих в межклеточной коммуникации и передаче сигнала, ДНК-связывающих белков и белков, регулирующих метаболизм нуклеотидов. Выявленное автором явление, что в крови раковых больных экзосомы обогащены белками, стимулирующими эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию, а экзосомы крови здоровых доноров

обогащены белками, ингибирующими эти процессы, открывает широкие перспективы к разработке нового класса биомедицинских препаратов на основе микровезикул. Проведенный в диссертационной работе анализ эффектов после взаимодействия экзосом из крови здоровых и больных женщин с нормальными и раковыми клетками вносит уверенность в возможность разработки новых подходов профилактики/или лечения метастатической диссеминации.

В представленном автореферате содержится достаточно полная информация о методах и дизайне исследования, о численности и клинических особенностях исследуемых, равно как и контрольных групп. Автореферат написан хорошим языком, занимает 41 машинописную страницу, содержит 23 рисунка и 9 таблиц.

В качестве замечания можно указать отсутствие списка сокращений, поскольку разнесенные по всему тексту сокращения не удобно искать. При прочтении автореферата возникает вопрос, почему не были проведены исследования эффектов дезоксирибонуклеопротеиновых комплексов *in vitro*, так это было сделано для экзосом? На текущий момент автор делает в работе выводы о биологической роли циркулирующих в крови ДНК-белковых комплексов только на основании биоинформатического анализа их белковой составляющей. Данные замечания не умаляют научной и практической ценности работы и не снижают общего хорошего впечатления от диссертационной работы. Основные результаты исследования обсуждены на многочисленных международных и Российских конференциях. По теме диссертации получено 3 Российских патента и одно свидетельство о гос. регистрации базы данных, опубликована 31 статья в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Тамкович Светланы Николаевны является цельным завершенным научным исследованием, полностью соответствует требованиям и критериям, установленным в пп. 2.1.-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук, оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а автор Тамкович Светлана Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Руководитель отдела медицинской химии НИОХ СО РАН
чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор
Салахутдинов Нариман Фаридович

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

тел. 8(383)330-97-33, внутр. тел. 3-75, факс: +7 (383) 330-97-52

Подпись чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинова Н.Ф.
удостоверяю

ученый секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н. Бредихин Р.А.

04.12.2023

