

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на диссертацию **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.

Диссертационная работа С.Н. Тамкович посвящена проблеме передачи биологической информации в опухолевой ткани через внеклеточные нуклеопротеиновые комплексы (НПК) или везикулы, экзосомы, также несущие определенные наборы типов ДНК, микро-РНК и белков. Выбор диссертационной темы не случаен: рост опухоли сопровождается качественным и количественным ростом числа специфических комплексов и экзосом, которые могут по мнению большинства специалистов влиять на процессы жизнедеятельности клеток-мишеней, то есть быстро и эффективно регулировать физиологию последних. Переходы указанных молекулярных структур из клеток опухоли в ее микроокружение, к стромальным клеткам и обратно часто приводит к поражению определенных целей, то есть узнавание мишеней в связывающихся клеточных системах имеет специфический характер. Поэтому состав и количество НПК или экзосом в биологических жидкостях человека, например крови, является маркером определенной формы рака; выявление специфической мишени может принести успех в создании потенциального терапевтического инструмента. К настоящему времени число работ с характеристикой указанных комплексов и, особенно экзосом, растет почти экспоненциально, что непосредственно свидетельствует об актуальности рассматриваемой работы.

Автор провел серьезную работу над объектом исследований, в результате чего в автореферате появилось выглядящее на мой взгляд уместным и полезным подробное описание типов НПК, экзосом и их характеристик. Это описание подводит читателя к мысли о том, что проблема переноса НП комплексов и экзосом остается мало изученной, особенно в клиническом аспекте, и именно ей посвящена диссертация. Следует отметить, что ценность диссертационной работы состоит в том, что большинство ее данных получено на основании широкого клинического анализа, а объектом был рак молочной железы (РМЖ), одна из наиболее опасных и распространенных патологий. Что также важно, характеристика НПК и экзосом проводилась с использованием образцов крови от больных и с помощью очень точных и наукоемких технологий, таких, например, как масс-спектрометрия; такой методологический подход я считаю еще одним достоинством работы С.Н. Тамкович.

В процессе работ были получены совершенно новые результаты; например, автор показывает, что внеклеточная, внДНК выявляется в крови в виде НПК и в связи с форменными элементами крови; есть различия в структуре этих типов ДНК у здоровых людей и пациентов с РМЖ. Также впервые идентифицированы некоторые белки НПК, специфичные для РМЖ, и оба этих открытия доказывают эффективность так называемых жидкостных биопсий.

Особое внимание автор уделяет составу экзосом крови, и один из интересных выводов говорит о том, что частицы, выявляемые в плазме больных, содержат более высокий уровень протеолитических ферментов и протеасом. Иными словами, к числу маркеров автор добавил показатель протеолитической активности экзосом. Мне хочется также выделить очень интересную работу автора по определению реакции раковых клеток на фракции экзосом из крови нормальных людей и пациентов с РМЖ: согласно этим данным, «опухолевые» экзосомы увеличивают ростовые характеристики и подвижность раковых клеток, а «здоровые» экзосомы, напротив, вызывают явление с сильными признаками эпителиально-мезенхимного перехода. Эти факты заставляют задуматься над ролью, которую играют экзогенные биологические комплексы и частицы, точнее составляющие их белки и НК (нуклеиновые кислоты), в фенотипических переходах клеток в опухоли и ее микроокружении и о том, что, возможно, необходим дизайн средств модуляции межклеточных связей и мессенджеров. Анализ работы приводит к мысли о том, что достаточно простое по форме, но глубокое по смыслу исследование может принести ряд новых идей и возможных перспектив.

При изучении работы С.Н. Тамкович, приходит в голову мысль о том, что возможно существует общий код НК-НПК-белок, то есть набор, характеризующий агрессивные клетки РМЖ и нормальные клетки. Если к такому набору добавить микроРНК, которые считаются (и может не зря) активным компонентом внеклеточных частиц и к которым автор не прикасается, то встает вопрос, как может формироваться такой специфический набор и может ли он направленно влиять на поведение атакуемых экзосомами клеток. Эти, возможно не совсем причисленные мысли абсолютно не влияют на оценку великолепной работы, но могут пригодиться автору при размышлениях о задачах дальнейших работ.

Комментируя работу С.Н. Тамкович отмечу, что результаты исследования прошли апробацию на международных и отечественных конференциях и отражены в 31 статье, опубликованных в ведущих российских и международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а практическая значимость подтверждена 3 патентами РФ на изобретение и одним свидетельством о государственной регистрации базы данных.

Диссертация является законченной оригинальной научной работой. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне. Корректно сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Хочется отметить логическую последовательность изложения полученных экспериментальных данных и зрелое оценочно-дискуссионное описание полученных результатов, а также их интерпретацию. Выводы, сделанные на основании полученных результатов, полностью обоснованы.

Существенных замечаний по автореферату диссертации нет, а текст, таблицы и рисунки в автореферате дополняют общее благоприятное впечатление от работы С.Н. Тамкович.

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. Диссертационная работа оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а сама Тамкович Светлана

Николаевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Маргулис Борис Александрович,

д.б.н., главный научный сотрудник Лаборатории защитных механизмов клетки
Институт цитологии РАН (ИНЦ РАН)

194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр. 4

эл-почта: margulis@incras.ru тел +7-921-3374669

Подпись д.б.н. Маргулиса Б.А.

удостоверяю

Ученый секретарь ИНЦ РАН

к.б.н. Тюряева И.И.

